

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİNOX® 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 600 mg sefdinir içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong, bikonveks, üst tarafı çentikli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ergen ve yetişkinlerde:

a) Toplum kökenli pnömoni; *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisilin hassas suşlar), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu toplum kökenli pnömoni tedavisinde,

b) Kronik bronşiolitin akut alevlenmelerinde; *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisilin hassas suşlar), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu kronik bronşitin akut alevlenmelerinin tedavisinde,

c) Akutmaksiller sinüzit: *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisilin hassas suşlar), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu akut maksiller sinüzit otitis media tedavisinde,

d) Farenjit / Tonsillit: A grubu beta-hemolitik streptokok'un (*Streptococcus pyogenes*) neden olduğu akut tonsillofarenjit tedavisinde,

Not: Sefdinir orofarenksten *S.pyogenes*'i eradike etmede etkindir. Bununla birlikte sefdinir *S.pyogenes* farenjit/tonsillit sonrası romatizmal ateşin önlenmesinde çalışılmamıştır. Romatizmal ateşin önlenmesinde sadece intramüsküler penisilin etkili olduğu gösterilmiştir.

e) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları; *Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde,

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

Pediyatrik yaş grubunda:

a) Akut bakteriyel otitis media; *Haemophilus influenzae* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisilin hassas suşların neden olduğu), *Moraxella catarrhalis* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) neden olduğu akut bakteriyel otitis media tedavisinde,

b) Farenjit / Tonsillit; A grubu beta-hemolitik streptokok'un (*Streptococcus pyogenes*) neden olduğu akut tonsillofarejit tedavisinde,

Not: Sefdinir orofarenksten *S.pyogenes*'i eradike etmede etkindir. Bununla birlikte sefdinir *S.pyogenes* farenjit/tonsillit sonrası romatizmal ateşin önlenmesinde çalışılmamıştır. Romatizmal ateşin önlenmesinde sadece intramüsküler penisilinin etkili olduğu gösterilmiştir.

c) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları; *Staphylococcus aureus* (beta-laktamaz üreten suşları da dahil) ve *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6 aydan büyük 12 yaşa kadar olan bebek ve çocuklarda:

a) Akut bakteriyel otitis mediada; günlük toplam doz 14 mg/kg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz doza başına 7 mg/kg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (14 mg/kg) 10 gün, 2 yaşından büyük vakalarda 5-10 gün,

b) Tonsillit / farenjite (A grubu streptokokun neden olduğu); günlük toplam doz 14 mg/kg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 7 mg/kg olacak şekilde) 5-10 gün veya tek doz şeklinde (14 mg/kg) 10 gün,

c) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; günlük toplam doz 14 mg/kg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 7 mg/kg olacak şekilde) 10 gün kullanılır.

Ergen ve yetişkinlerde:

a) Toplum kaynaklı pnömonide; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 10 gün,

b) Kronik bronşitin akut alevlenmesinde; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (600mg) 5-10 gün,

c) Akut maksiller sinüzitte; günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) veya tek doz şeklinde (600 mg) en az 7-14 gün,

d) Tonsillit / farenjite (A grubu streptokokun neden olduğu); günlük toplam doz 600 mg olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 5-10 gün veya tek doz şeklinde (600 mg) 10 gün,

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

e) Komplike olmayan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında; günlük toplam doz 600 mg/gün olacak şekilde iki doz ile (iki doz kullanımda, doz başına 300 mg olacak şekilde) 10 gün kullanılır.

Uygulama şekli:

DİNOX yemeklerden bağımsız olarak kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensi 30 ml/dakika olan kişilerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Yetişkinlerde; kreatinin klerensi<30 ml /dakika ise günde bir kez 300 mg,

Çocuklarda; kreatinin klerensi<30 ml/dakika/1,73 m² ise 7 mg /kg (günlük en fazla 300 mg) olacak şekilde günde bir kez verilir.

Kronik hemodiyaliz tedavisinde olan yetişkinlerde sefdinir 300 mg, çocuklarda 7 mg/kg olacak şekilde gün aşırı verilmelidir. Hemodiyaliz, sefdiniri vücuttan uzaklaştırdığından her hemodiyaliz sonrasında yetişkinlerde 300 mg, çocuklarda 7 mg/kg'lık doz verilmeli ve sonraki dozlar gün aşırı şeklinde devam edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Böbrek bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Sefdinir 6 aylıktan küçük bebeklere verilmemelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DİNOX, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sefdinir ile tedaviye başlamadan önce, hastanın sefdinir, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Eğer sefdinir, penisiline duyarlı hastalara verilecekse penisilin alerjisi olan hastaların % 10'unda çapraz-aşırı duyarlılık olabileceğinden mutlaka dikkatli olunmalıdır. Eğer Sefdinire karşı alerjik reaksiyon oluşursa, ilaç tedavisi kesilmelidir. Ciddi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları epinefrin, intravenöz sıvı uygulaması, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedavisi, oksijen verilmesini ve hava yolu açılması ile tedaviyi gerektirebilir.

DİNOX gibi antibakteriyel ajanların hepsi ile Clostridium difficile ile ilişkili (CDİD) rapor edilmiştir ve ciddiye hafif diyareden ölümcül kolite kadar olabilmektedir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi bağırsağın normal florasını bozarak C. difficile oluşmasına neden olmaktadır.C. difficile CDİD oluşumuna neden olan toksin A ve B üretmektedir. C.

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

difficile'nin hipertoksin üreten suşları morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyel tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekmektedir. Antibiyotik kullanımdan sonra diyare görülen hastalarda CDİD düşünülmelidir. Antibakteriyel ajanların kullanımından sonra iki haftadan daha fazla sürede CDİD olduğu rapor edilen hastanın medikal öyküsü gerekmektedir.

CDİD olduğu şüpheli veya kesinleşmişse devam edilen antibiyotik tedavisi *C. difficile*'ye karşı direkt olarak kullanılmaz ve tedaviye devam edilmeyebilir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, uzamış tedavi dirençli organizmaların gelişmesine neden olabilir. Hastanın dikkatli bir biçimde izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedavi süresince süper enfeksiyon oluşursa, uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotikler gibi sefdinir, kolit öyküsü olan kişilere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Geçici veya dirençli böbrek bozukluğu hastalarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk) sefdinirin yüksek ve uzatılmış plazma konsantrasyonu önerilen dozu takip edilebileceğinden sefdinirin total günlük dozu azaltılmalıdır.

Sefalosporinler ve aminoglikozit antibiyotikler, polimiksin B, kolistin veya yüksek doz kıvrım diüretikleri (ör: furosemid) ile kombine tedavi böbrek bozukluğuna sebep olabileceğinden dolayı, bu tip tedavilerde böbrek fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar yakından izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanım:

Potansiyel nefrotoksik maddeler (aminoglikozit antibiyotikler, kolistin, polimiksin B, viomisin gibi) ve güçlü etkili diüretikler (etakrinik asit, furosemid gibi) böbrek fonksiyon bozukluklarında artışa yol açar.

Antiasitler (*alüminyum veya magnezyum içerenler*):

300 mg sefdinirin alüminyum veya magnezyum içeren antiasitlerle birlikte kullanımı ile Cmaks ve absorpsiyon oranı yaklaşık %40 oranında azalır. Cmaks'a ulaşma süresi 1 saattir. Sefdinir alımından 2 saat öncesinde veya sonrasında antiasit alındığında sefdinir farmakokinetiği üzerine belirgin etki göstermemektedir. Eğer antiasitlerin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa antiasitlerin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Probenesid:

Probenesid diğer beta-laktam antibiyotiklere etki ettiği gibi sefdinirin de renal atılımını inhibe ederek EAA'sını iki katına çıkarır, doruk plazma sefdinir seviyelerini %54 oranında artırır ve görünen eliminasyon yarı ömrünü %50 oranında uzatır.

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

Demir içeren ilaç veya demir içeren yiyecekler:

Sefdinirin 60 mg esansiyel demir içeren bir terapötik demir takviyesi veya esansiyel 10 mg demir içeren vitaminler ile birlikte alındığında sefdinirin absorpsiyonu sırasıyla %80 ve %31 oranında azalır. Eğer probenesidin sefdinir kullanımı sırasında alınması gerekiyorsa probenesidin sefdinir alımından en az 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

Temel demir içeren yiyeceklerin (kahvaltıda demir içeren yağların) sefdinirin üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Sefdinir alan bireylerin feçesleri kırmızımsı renkte rapor edilmiştir. Vakaların çoğunda hastalar demir içeren ürünler almıştır. Kırmızı renk, bağırsakta sefdinir ve sefdinirin parçalanmış ürünlerinin kombinasyonun ve demirin absorbe olmayışından kaynaklı oluşmaktadır.

Laboratuvar etkileşimleri:

Nitroprussid kullanılarak idrarda keton araştırması yapılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar alınırken, nitroferrisiyanid kullanılan testlerde yanlış pozitif sonuçlar alınmamaktadır.

Sefdinir tedavisi sırasında, Benedict solüsyonu veya Fehling solüsyonu kullanılarak yapılan idrarda glukoz ölçümü yanlış pozitif reaksiyonlara neden olabilir. Enzimatik glukoz oksidaz enzimine dayalı glukoz testlerin kullanımı önerilir.

Sefalosporinler genellikle direkt Coombs testini pozitif yönde indükler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bilinen bir etkileşimi yoktur

Pediyatrik popülasyon:

Bilinen bir etkileşimi yoktur

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DİNOX'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımına yönelik bir uyarı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sefdinir için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hekim tarafından reçetelenmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

Laktasyon dönemi

Günlük maksimum doz olan 600 mg uygulamayı takiben, anne sütünde bulunduğu tespit edilmemiştir. Sefdinir anne sütü ile atılmamaktadır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda, sefdinir verildiğinde üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik potansiyeli bir risk ortaya koymamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerine herhangi bir etkisi yoktur. etkisi olduğu bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sefdinirin (600 mg/gün) güvenlik profili 38413.841 yetişkin ve adolesan hastalarda yapılan klinik çalışmalardan alınan verilere dayanmaktadır. Görülen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve sınırlıdır. Hiçbir ölüm veya kalıcı sakatlık sefdinir ile ilişkilendirilmemiştir.

İstenmeyen ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar şöyle tanımlanabilir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ve $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle sıklık derecesi tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Moniliyaz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uyku hali, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı, diyare

Yaygın olmayan: Midede gaz, kusma, hazımsızlık, kabızlık, anormal dışkı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Cilt döküntüsü, kaşıntı

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Yaygın: Vajinit (kadınlarda), vajinal moniliyaz (kadınlarda)

Yaygın olmayan: Lökore (kadınlarda)

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, ağız kuruluğu, iştah azalması

Araştırmalar

Amerika'da sefdinir ile yürütülen çalışmalarda sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir.

Yaygın: İdrar proteininde artma, idrardaki lökosit hücrelerinde artış, gama-glutamil transferaz (GGT) seviyesinde artış, lenfosit sayılarında artma ve azalma, mikrohematüri artışı

Yaygın olmayan: Glukoz seviyelerinde artma veya azalma, idrarda glukoz seviyelerinde artma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, beyaz kan hücrelerinde artma ve azalma, karaciğer değerlerinde (AST, ALT, alkalın fosfataz) yükselme, eozinofillerde artma, fosfor seviyesinde artma ve azalma, bikarbonat seviyelerinde azalma, kan üre nitrojen (BUN) seviyesinde artma, hemoglobın seviyesinde azalma, polimorfonükleer nötrofil (PMNs) seviyesinde artma ve azalma, bilirubin seviyelerinde artma, laktat dehidrojenaz seviyesinde artma, plateletlerde artma, potasyum seviyesinde artma, idrar pH'nın artması, üre yoğunluğunun artması.

Pazarlama sonrası

Japonya'da 1991 yılında sefdinirin pazarlama sonrası, sefdinir ile ilişkisine bakılmaksızın istenmeyen olayların ve laboratuvar testlerinin değişimi rapor edilmiştir; şok, anaflaksi ile birlikte nadir ölüm, fasiyel ve laringeal ödem, boğulma hissi (serum hastalığı reaksiyonları), konjunktivit, stomatit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, eritema nodosum, akut hepatit, kolestaz, fulminan hepatit, hepatik yetmezlik, sarılık, amilaz artışı, akut enterokolit, kanlı ishal, hemorajik kolit, melena, psödomembranöz kolit, pansitopeni, granülositopeni, lökopeni, trombositopeni, idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik anemi, akut solunum yetmezliği, astım atağı, ilaca bağlı pnömoni, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoni, ateş, akut renal yetmezlik, nefropati, kanama eğilimi, koagülasyon bozukluğu, yaygın intravasküler koagülasyon, üst GI kanama, peptik ülser, ileus, bilinç kaybı, alerjik vaskülit, olası Sefdinir-diklofenak etkileşimi, kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, miyokardiyal infarktüs, hipertansiyon, rabdomiyoliz ve istemsiz hareketler.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda sefdinir doz aşımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerin doz aşımını takiben görülen belirtiler bulantı, kusma, epigastrik ağrı, diyare ve konvülsiyonlardır. Hemodiyaliz ile sefdinir vücuttan uzaklaştırılır.

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller/üçüncü kuşak sefalosporinler
ATC kodu: J01DD15

Diğer sefalosporinlerle olduğu gibi sefdinirin bakterisidal aktivitesi hücre duvarı sentezinin inhibisyonu ile meydana gelir. Sefdinir bazı beta-laktamaz enzimlerinin varlığında stabildir.

Sonuç olarak penisilinlere ve bazı sefalosporinlere dirençli birçok organizma sefdinire duyarlıdır.

Sefdinirin aşağıdaki mikroorganizmaların birçok suşu üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir:

Aerobik Gram-Pozitif Mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Not: Sefdinir metisiline dirençli stafilokoklara karşı inaktiftir.

Streptococcus pneumoniae (sadece penisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus pyogenes

Staphylococcus epidermidis (sadece metisiline duyarlı suşlar)

Streptococcus agalactiae

Viridans grubu streptokoklar

Not: Sefdinir Enterococcus ve metisiline dirençli *Staphylococcus* türlerine karşı inaktiftir.

Aerobik Gram-Negatif Mikroorganizmalar:

Haemophilus influenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Haemophilus parainfluenzae (beta-laktamaz üreten suşlar dahil)

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Not: Sefdinir *Pseudomonas* ve *Enterobacter* türlerine karşı inaktiftir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Maksimum plazma sefdinir konsantrasyonları, alınmasını takiben 2 ila 4 saatte meydana gelmektedir. Plazma sefdinir konsantrasyonları dozla beraber artar. Sefdinirin tahmini biyoyararlanımı, 300 mg alımından sonra %21, 600 mg alımından sonra %16'dır. 300 mg ve 600 mg sefdinir oral verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir

Sefdinirin yetişkinlere verilmesini takiben sefdinir plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametre değerleri			
Doz	C _{maks} (mikrogram/ml)	t _{maks} (sa)	EAA (mikrogram.sa/ml)

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

300 mg	1,60 (±0,55)	2,9 (±0,89)	7,05 (±2,17)
600 mg	2,87 (±1,01)	3,0 (±0,66)	11,1 (±3,87)

Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, <30 mL/dk.'ya kadar kreatinin klirensi olan kişilerde doz değişimi gerekmemektedir. Sefdinir, çocuklarda oral yolla alımı takiben yaklaşık 2 saat gibi hızlı bir şekilde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Hafif yağlı yemeklerle birlikte alındığında sefdinirin Cmaks'ı ve EAA'sı sırasıyla %16 ve %10 oranında azalmaktadır. Bu düşüşler, klinik olarak anlamlı değildir; dolayısıyla sefdinir yemeklerle birlikte alınabilir

Dağılım:

Sefdinirin erişkinlerdeki ortalama dağılım hacmi (Vd) 0,35 L/kg (±0,29)'dır. Pediyatrik popülasyonda (6 ay-12 yaş) sefdinirin dağılım hacmi 0,67 L/kg (±0,38)'dir. Sefdinir, erişkinlerde ve çocuklarda %60 ila %70 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bağlanma, konsantrasyondan bağımsızdır.

- *Deri vezikülü:* Yetişkin bireylerde 300 ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4 ila 5. saatlerde medyan maksimal vezikül sıvı konsantrasyonu sırasıyla 0,65 (0,33 ile 1,1) ve 1,1 mcg/mL (0,49 ile 1,9)'dir.

Bademcik dokusu: Elektif tonsilektomi yapılacak yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımı takiben 4. saatinde medyan bademcik doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0,25 (0,22 ile 0,46) ve 0,36 mcg/mL (0,22 ile 0,8) ve ortalama sinüs doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %24'ne (±8) eş değerdi. *Sinüs dokusu:* Elektif maksiller ve etmoid sinüs cerrahisi olan yetişkin hastalarda 300 ve 600 mg sefdinir alınımını takiben 4. saatinde medyan sinüs doku sefdinir konsantrasyonu sırasıyla <0,12 (<0,12 ile 0,46) ve <0,21 (0,12 ila 2) mcg/mL'dir. Ortalama bademcik doku konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %16'sına (±20) eş değerdi. *Akciğer dokusu:* Tanı bronkoskopiye giren yetişkin hastalarda 300 mg ve 600 mg sefdinir alınımından 4. saat sonra medyan bronşiyal mukoza sefdinir konsantrasyonu sırasıyla 0,78 (<0,06 ile 1,33) ve 1,14 (<0,06 ile 1,92) mcg/mL ve plazma konsantrasyonları %31(±18)'dir Respektif medyan epitelyum katman sıvı konsantrasyonları ise sırasıyla 0,29 (<0,3 ila 4,73) ve 0,49 (<0,3 ila 0,59) ve plazma konsantrasyonu %35 (±83)'dir.

- *Serebrospinal Sıvı:* Sefdinirin serebrospinal sıvıya nüfuz ettiğine dair veri bulunmamaktadır

Biyotransformasyon:

Sefdinir, etkin bir şekilde metabolize edilmez. Aktivite primer olarak ilaçtan kaynaklanır. Sefdinir, ortalama 1,7 (±0,6 sa)' lik t_{1/2} ile primer olarak renal yolla değişmeden atılır

Eliminasyon:

Normal renal fonksiyonlu sağlıklı kişilerde renal klirens 2 (±1) mL/dk/kg' dır. 300 ve 600 mg' lık dozların alınımı takiben belirgin oral klirens 11,6 (±6) ve 15,5 (±5,4) mL/dk/kg'dır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Sefdinir'in farmakokinetikleri, insanlarda 200-400 mg arası oral dozlarda doğrusal ve dozdan bağımsız olarak karakterizedir

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olanlar:

Çeşitli seviyelerde böbrek fonksiyonu olan 21 kişiyle yapılan bir çalışmada, sefdinirin oral ve renal klerensindeki belirgin düşüşler yaklaşık olarak kreatin klerensindeki (KL_{KR}) düşüşlerle orantılıdır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma sefdinir konsantrasyonu yüksek ve uzun süre kalmaktadır. KL_{KR} 30 ve 60 mL/dk olan kişilerin C_{maks} ve $t_{1/2}$ 'si yaklaşık 2 kat, EAA ise 3 kat artar. $KL_{KR} < 30$ mL/dk olan kişilerin C_{maks} 'ı ~ 2 kat, $t_{1/2}$ 'si ~ 5 kat ve EAA ise 6 kat artar. Belirgin ciddi renal bozukluğu olan (kreatin klirensi < 30 mL/dk) hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir

Hemodiyaliz:

Hemodiyalize giren 8 yetişkin hastanın sefdinir farmakokinetik verilerine göre, diyalizin sefdiniri vücuttan %63 oranında attığı ve görünen eliminasyonun $t_{1/2}$ 'yi 16 saatten 3,2 saate azalttığı bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Sefdinir çoğunlukla böbreklerden elimine edildiğinden ve etkin bir şekilde metabolize olmadığından sefdinirin farmakokinetik çalışmaları karaciğer yetmezliği olan hastalarda yürütülmemiştir. Bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Geriyatrik hastalar:

Yaşın sefdinirin farmakokinetiği üzerine etkisi 19 - 91 yaş aralığı olan 32 kişide tek doz 300 mg sefdinir alımından sonra incelenmiştir. Sefdinire sistemik maruz kalan yaşlı bireylerde ($n=16$) C_{maks} %44 ve EAA %86 oranında artmıştır. Bu artış sefdinir klerensinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Görünen dağılım hacmindeki azalmadan dolayı görünen eliminasyon $t_{1/2}$ 'de fark edilebilir değişim gözlenmemiştir (yaşlılarda $2,2 \pm 0,6$ saate karşın gençlerde $1,8 \pm 0,4$ saat). Sefdinir klerensinin yaştan daha ziyade böbrek fonksiyonlarındaki değişimle öncelikli olarak ilişkili olduğu görüldüğünden, şiddetli renal bozukluğu olmayan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Cinsiyet ve ırk:

Klinik farmakokinetik özelliklerin meta-analiz sonuçları cinsiyetin ve ırkın sefdinirin farmakokinetiği üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sefdinirin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde bakteriyel ters mutasyon analizinde (Ames) veya hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) yerinde nokta mutasyon analizinde mutajenik etkiler görülmemiştir. V79 Çin hamsteri akciğer hücrelerinde *in vitro* yapısal kromozom aberasyon analizinde veya *in vivo* fare kemik iliği mikronukleus analizinde klastojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda 1.000 mg/kg/güne (insan dozunun mg/kg/gün bazında 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı) kadar oral dozlarda fertilité ve üreme performansı etkilenmemiştir.

Sıçanlarda 1.000 mg/kg/güne (insan dozunun mg/kg/gün bazına göre 70 katı, mg/m²/gün bazında 11 katı) kadar oral dozlarda veya tavşanlarda 10 mg/kg/gün (insan dozunun

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.

1.3.1.1 KÜB

mg/kg/gün bazında 0,7 katı, mg/m²/gün bazında 0,23 katı)’e kadar oral dozlarda sefdinir teratojenik etki göstermemiştir. Tavşanlarda 10 mg/kg/gün maksimum tolere edilebilen dozda dölde yan etki olmaksızın, maternal toksisite (kilo alımının azalması) gözlenmiştir. Azalmış vücut ağırlığı sıçan fetüslerinde ≥ 100 mg/kg/gün, sıçan dölünde ≥ 32 mg/kg/gün dozunda görülmüştür.

Maternal üreme parametreleri, döl sağ kalımı, gelişim, davranış veya üreme fonksiyonu üzerinde etki gözlenmemiştir.

6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz
Kalsiyum karboksimetilselüloz
Polioksil 40 stearat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

Film kaplama materyali

Opadry Y-1-7000 white (hipromelloz, titanyum dioksit, polietilenglikol)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan ve nemden koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

DİNOX, PVC/PE/PVDC/alüminyum folyo blister içinde ambalajlanmıştır.
Her bir karton kutu 10 film kaplı tablet içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

DİNOX 600 mg Film Kaplı Tablet

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
1.3.1.1 KÜB

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini Sağlık ve İlaç Sanayi Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8 34485
Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Fax: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

2022/649

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.11.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ