**TORBENER**
**Cefdinir**
**300 mg Hard Gelatin Capsule**
**250 mg / 5 ml or 125 mg/ 5 ml –Powder for Oral Suspension**

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of TORBENER and other antibacterial drugs, TORBENER should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

## DESCRIPTION

TORBENER (cefdinir) contain the active ingredient cefdinir, an extended-spectrum, semisynthetic cephalosporin, for oral administration.

**TORBENER Capsules** contain 300 mg cefdinir and the following inactive ingredients: Microcrystalline cellulose, polysorbate 80, carboxymethyl cellulose calcium, sodium lauryl sulfate, colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, gelatin, methyl paraben, propyl paraben, titanium dioxide, ponceau red.

**TORBENER for Oral Suspension**, after reconstitution, contains 125 mg cefdinir per 5 mL or 250 mg cefdinir per 5 mL and the following inactive ingredients: xanthan gum, simethicone emulsion, sodium lauryl sulfate, citric acid anhydrous, Strawberry flavor powder, sucralose, sodium benzoate, Aerosil 200, sucrose.

## CLINICAL PHARMACOLOGY

### Pharmacokinetics and Drug Metabolism:

### Absorption

Maximal plasma torbener concentrations occur 2 to 4 hours post dose following capsule or suspension administration.
*Effect of Food:* Torbener may be taken without regard to food.

*Multiple Dosing:* Torbener does not accumulate in plasma following once- or twice-daily administration to subjects with normal renal function.

**Metabolism and Excretion**
Cefdinir is not appreciably metabolized. Activity is primarily due to parent drug. Cefdinir is eliminated principally via renal excretion. Cefdinir clearance is reduced in patients with renal dysfunction.
Because renal excretion is the predominant pathway of elimination, dosage should be adjusted in patients with markedly compromised renal function or who are undergoing hemodialysis.
**Patients with Renal Insufficiency**
Dosage adjustment is recommended in patients with markedly compromised renal function.
***Hepatic Disease***
Because cefdinir is predominantly renally eliminated and not appreciably metabolized, studies in patients with hepatic impairment were not conducted. It is not expected that dosage adjustment will be required in this population.

***Geriatric Patients***
Since cefdinir clearance has been shown to be primarily related to changes in renal function rather than age, elderly patients do not require dosage adjustment unless they have markedly compromised renal function.

**Microbiology**
**Mechanism of Action: As** with other cephalosporins, bactericidal activity of cefdinir results from inhibition of cell wall synthesis. Cefdinir is stable in the presence of some, but not all, β-lactamase enzymes. As a result, many organisms resistant to penicillins and some cephalosporins are susceptible to cefdinir.

**Mechanism of Resistance**

Resistance to cefdinir is primarily through hydrolysis by some β-lactamases, alteration of penicillin-binding proteins (PBPs) and decreased permeability. Cefdinir is inactive against most strains of *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., penicillin-resistant streptococci, and methicillin-resistant staphylococci. β-lactamase negative, ampicillin-resistant (BLNAR) *H. influenzae* strains are typically non-susceptible to cefdinir.

Antimicrobial Activity

Cefdinir has been shown to be active against most strains of the following microorganisms.
Gram-Positive Bacteria *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible strains only) *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible strains only) *Streptococcus pyogenes*
Gram-Negative Bacteria
*Haemophilus influenza, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis.* The following *in vitro* data are available, but their clinical significance is unknown. Cefdinir exhibits *in vitro* minimum inhibitory concentrations (MICs) of 1 mcg/mL or less against (≥ 90%) strains of the following microorganisms; however, the safety and effectiveness of cefdinir in treating clinical infections due to these microorganisms have not been established in adequate and well-controlled clinical trials.
Gram-Positive Bacteria: Staphylococcus *epidermidis* (methicillin-susceptible strains only), *Streptococcus agalactiae,* Viridans group streptococci

Gram-Negative Bacteria: *Citrobacter koseri, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Proteus mirabilis.*

## INDICATIONS AND USAGE

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of TORBENER and other antibacterial drugs, TORBENER should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

TORBENER (cefdinir) is indicated for the treatment of patients with mild to moderate infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions listed below.

### Adults and Adolescents

**Community-Acquired Pneumonia**: caused by *Haemophilus influenzae* (including β-lactamase producing strains), *Haemophilus parainfluenzae* (including β-lactamase producing strains), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible strains only), and *Moraxella catarrhalis* (including β-lactamase producing strains)

**Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis:** caused by *Haemophilus influenzae* (including β-lactamase producing strains), *Haemophilus parainfluenzae* (including β-lactamase producing strains), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible strains only), and *Moraxella catarrhalis* (including β-lactamase producing strains).

**Acute Maxillary Sinusitis:** caused by *Haemophilus influenzae* (including β-lactamase producing strains), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible strains only), and *Moraxella catarrhalis* (including βlactamase producing strains).

**Pharyngitis/Tonsillitis:** caused by *Streptococcus pyogenes*

**Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections:** caused by *Staphylococcus aureus* (including β-lactamase producing strains) and *Streptococcus pyogenes*.

### Pediatric Patients

**Acute Bacterial Otitis Media** caused by *Haemophilus influenzae* (including β-lactamase producing strains), *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible strains only), and *Moraxella catarrhalis* (including β-lactamase producing strains).

**Pharyngitis/Tonsillitis:** caused by *Streptococcus pyogenes.*

**Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections: caused** by *Staphylococcus aureus* (including β-lactamase producing strains) and *Streptococcus pyogenes*.

**NOTE**: Cefdinir is effective in the eradication of *S. pyogenes* from the oropharynx. Cefdinir has not, however, been studied for the prevention of rheumatic fever following *S. pyogenes* pharyngitis/tonsillitis. Only intramuscular penicillin has been demonstrated to be effective for the prevention of rheumatic fever.

## CONTRAINDICATIONS

TORBENER (cefdinir) is contraindicated in patients with known allergy to the cephalosporin class of antibiotics.

## WARNINGS

**Before therapy with torbener (cefdinir) is instituted, careful inquiry should be made to determine whether the patient has had previous hypersensitivity reactions to cefdinir, other cephalosporins, penicillins, or other drugs. If cefdinir is to be given to penicillin-sensitive patients, caution should be exercised because cross-hypersensitivity among β-lactam antibiotics has been clearly documented and may occur in up to 10% of patients with a history of penicillin allergy. If an allergic reaction to cefdinir occurs, the drug should be discontinued. Serious acute hypersensitivity reactions may require treatment with epinephrine and other emergency measures, including oxygen, intravenous fluids, intravenous antihistamines, corticosteroids, pressor amines, and airway management, as clinically indicated.**

*Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including TORBENER, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

*C. difficile* produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibacterial use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibacterial use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibacterial treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

**Hypersensitivity reactions:**

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported in association with beta lactam antibiotics.

**Undesirable effects:**
Skin and subcutaneous tissue disorder
Frequency not known: Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP), Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Bullous exfoliative-dermatitis, Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome

**PRECAUTIONS**
Prescribing TORBENER in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.
As with other broad-spectrum antibiotics, prolonged treatment may result in the possible emergence and overgrowth of resistant organisms. Careful observation of the patient is essential. If superinfection occurs during therapy, appropriate alternative therapy should be administered.

Cefdinir, as with other broad-spectrum antimicrobials (antibiotics), should be prescribed with caution in individuals with a history of colitis.

In patients with transient or persistent renal insufficiency (creatinine clearance < 30 mL/min), the total daily dose of TORBENER should be reduced because high and prolonged plasma concentrations of cefdinir can result following recommended doses (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

**Information for Patients**

Patients should be counseled that antibacterial drugs including TORBENER should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When TORBENER is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by TORBENER or other antibacterial drugs in the future.

Diabetic patients and caregivers should be aware that the oral suspension contains sucrose.

Diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.
**Drug Interactions**

Antacids (aluminum- or magnesium-containing)

There are no significant effects on cefdinir pharmacokinetics if the antacid is administered 2 hours before or 2 hours after cefdinir. If antacids are required during TORBENER therapy, TORBENER should be taken at least 2 hours before or after the antacid.

Probenecid

As with other β-lactam antibiotics, probenecid inhibits the renal excretion of cefdinir, resulting in an approximate doubling in AUC, a 54% increase in peak cefdinir plasma levels, and a 50% prolongation in the apparent elimination t½.

Iron Supplements and Foods Fortified with Iron

If iron supplements are required during TORBENER therapy, TORBENER should be taken at least 2 hours before or after the supplement.

TORBENER for Oral Suspension can be administered with iron-fortified infant formula.

There have been reports of reddish stools in patients receiving cefdinir. In many cases, patients were also receiving iron-containing products. The reddish color is due to the formation of a non-absorbable complex between cefdinir or its breakdown products and iron in the gastrointestinal tract.

**Drug/Laboratory Test Interactions**

A false-positive reaction for ketones in the urine may occur with tests using nitroprusside, but not with those using nitroferricyanide. The administration of cefdinir may result in a false-positive reaction for glucose in urine.

**Pregnancy**

*Pregnancy Category B*

There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

**Labor and Delivery:** Cefdinir has not been studied for use during labor and delivery.

**Nursing Mothers:** Following administration of single 600-mg doses, cefdinir was not detected in human breast milk.

**Pediatric Use:** Safety and efficacy in neonates and infants less than 6 months of age have not been established.

**Geriatric Use:** Dose adjustment in elderly patients is not necessary unless renal function is markedly compromised (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

**ADVERSE EVENTS**

**Post marketing Experience**

The following adverse experiences and altered laboratory tests, regardless of their relationship to cefdinir, have been reported during extensive postmarketing experience: shock, anaphylaxis with rare cases of fatality, facial and laryngeal edema, feeling of suffocation, serum sickness-like reactions, conjunctivitis, stomatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, erythema nodosum, acute hepatitis, cholestasis, fulminant hepatitis, hepatic failure, jaundice, increased amylase, acute enterocolitis, bloody diarrhea, hemorrhagic colitis, melena, pseudomembranous colitis, pancytopenia, granulocytopenia, leukopenia, thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, acute respiratory failure, asthmatic attack, drug-induced pneumonia, eosinophilic pneumonia, idiopathic interstitial pneumonia, fever, acute renal failure, nephropathy, bleeding tendency, coagulation disorder, disseminated intravascular coagulation, upper GI bleed, peptic ulcer, ileus, loss of consciousness, allergic vasculitis, possible cefdinir-diclofenac interaction, cardiac failure, chest pain, myocardial infarction, hypertension, involuntary movements, and rhabdomyolysis.

**Cephalosporin Class Adverse Events**

The following adverse events and altered laboratory tests have been reported for cephalosporin class antibiotics in general:

Allergic reactions, anaphylaxis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, renal dysfunction, toxic nephropathy, hepatic dysfunction including cholestasis, aplastic anemia, hemolytic anemia, hemorrhage, false-positive test for urinary glucose, neutropenia, pancytopenia, and agranulocytosis. Pseudomembranous colitis symptoms may begin during or after antibiotic treatment (see **WARNINGS)**.

Several cephalosporins have been implicated in triggering seizures, particularly in patients with renal impairment when the dosage was not reduced (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **OVERDOSAGE**). If seizures associated with drug therapy occur, the drug should be discontinued. Anticonvulsant therapy can be given if clinically indicated.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

### Capsules

The recommended dosage and duration of treatment for infections in adults and adolescents are described in the following chart; the total daily dose for all infections is 600 mg. Once-daily dosing for 10 days is as effective as BID dosing. Once-daily dosing has not been studied in pneumonia or skin infections; therefore, TORBENER Capsules should be administered twice daily in these infections. TORBENER Capsules may be taken without regard to meals.

| **Adults and Adolescents (Age 13 Years and Older) Type of Infection** | **Dosage** | **Duration** |
|---|---|---|
| Community-Acquired Pneumonia | 300 mg q12h | 10 days |
| Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis | 300 mg q12h<br>or 600 mg q24h | 5 to 10 days<br>10 days |

| | | |
|---|---|---|
| Acute Maxillary Sinusitis | 300 mg q12h<br>or 600 mg q24h | 10 days<br>10 days |
| Pharyngitis/Tonsillitis | 300 mg q12h<br>or 600 mg q24h | 5 to 10 days<br>10 days |
| Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections | 300 mg q12h | 10 days |

**Powder for Oral Suspension**

The recommended dosage and duration of treatment for infections in pediatric patients are described in the following chart; the total daily dose for all infections is 14 mg/kg, up to a maximum dose of 600 mg per day. Once-daily dosing for 10 days is as effective as BID dosing. Once-daily dosing has not been studied in skin infections; therefore, TORBENER for Oral Suspension should be administered twice daily in this infection. TORBENER for Oral Suspension may be administered without regard to meals.

| **Pediatric Patients (Age 6 Months Through 12 Years)**<br>**Type of Infection** | **Dosage** | **Duration** |
|---|---|---|
| Acute Bacterial Otitis Media | 7 mg/kg q12h or<br>14 mg/kg q24h | 5 to 10 days<br>10 days |
| Acute Maxillary Sinusitis | 7 mg/kg q12h or<br>14 mg/kg q24h | 10 days<br>10 days |
| Pharyngitis/Tonsillitis | 7 mg/kg q12h or<br>14 mg/kg q24h | 5 to 10 days<br>10 days |
| Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections | 7 mg/kg q12h | 10 days |

**TORBENER FOR ORAL SUSPENSION PEDIATRIC DOSAGE CHART**

| **Weight** | **125 mg/5 mL** | **250 mg/5 mL** |
|---|---|---|
| 9 kg/20 lbs | 2.5 mL q12h or 5 mL q24h | Use 125 mg/5 mL product |
| 18 kg/40 lbs | 5 mL q12h or 10 mL q24h | 2.5 mL q12h or 5 mL q24h |
| 27 kg/60 lbs | 7.5 mL q12h or 15 mL q24h | 3.75 mL q12h or 7.5 mL q24h |
| 36 kg/80 lbs | 10 mL q12h or 20 mL q24h | 5 mL q12h or 10 mL q24h |
| ≥43 kga/95 lbs | 12 mL q12h or 24 mL q24h | 6 mL q12h or 12 mL q24h |

a Pediatric patient who weigh ≥ 43 kg should receive the maximum daily dose of 600 mg.

**Patients with Renal Insufficiency**

For adult patients with creatinine clearance < 30 mL/min, the dose of cefdinir should be 300 mg given once daily.

Creatinine clearance is difficult to measure in outpatients. However, the following formula may be used to estimate creatinine clearance (CLcr) in adult patients. For estimates to be valid, serum creatinine levels should reflect steady-state levels of renal function.

Males: $CLcr = \frac{(weig\quad)(140-age)}{(72)(serum\ creatinine)}$
Females: Clcr = 0.85 x above the value
where creatinine clearance is in mL/min, age is in years, weight is in kilograms, and serum creatinine is in mg/dL.

The following formula may be used to estimate creatinine clearance in pediatric patients:

$$CLcr = K \times \frac{body\ length\ or\ heigh}{(serum\ creatinine)}$$

where K = 0.55 for pediatric patients older than 1 year and 0.45 for infants (up to 1 year).

In the above equation, creatinine clearance is in mL/min/1.73 $m^2$, body length or height is in centimeters, and serum creatinine is in mg/dL.

For pediatric patients with a creatinine clearance of < 30 mL/min/1.73 $m^2$, the dose of cefdinir should be 7 mg/kg (up to 300 mg) given once daily.

**Patients on Hemodialysis**

Hemodialysis removes cefdinir from the body. In patients maintained on chronic hemodialysis, the recommended initial dosage regimen is a 300-mg or 7-mg/kg dose every other day.
At the conclusion of each hemodialysis session, 300 mg (or 7 mg/kg) should be given. Subsequent doses (300 mg or 7 mg/kg) are then administered every other day.

**Directions for Mixing Torbener for Oral Suspension**

| Final Concentration | Final Volume(mL) | Amount of Water | Directions |
|---|---|---|---|
| 125 mg/5 mL | 60<br>100 | 38 mL<br>63 mL | Tap bottle to loosen powder, then add water in 2 portions. Shake well after each aliquot. |
| 250 mg/5 mL | 60<br>100 | 38 mL<br>63 mL | Tap bottle to loosen powder, then add water in 2 portions. Shake well after each aliquot. |

The container should be kept tightly closed, and the suspension should be shaken well before each administration. The suspension may be used for 10 days, after which any unused portion must be discarded.
**Package**:
**Torbener 300 mg HGC:** Carton box containing (AL/transparent PVC) blister of 10 Hard gelatin capsules with an insert leaflet.

**Torbener for Oral Suspension:**
**125mg powder for oral suspension:** Carton box containing 80 ml amber glass (type III) bottle of 18 gm powder for oral suspension to make 60 ml+ PET closure with foamed HDPE Lining + Polypropylene plastic dosage syringe + inner leaflet.

**250 mg powder for oral suspension:** Carton box containing 80 ml amber glass (type III) bottle of 36 gm powder for oral suspension to make 60 ml+ PET closure with foamed HDPE Lining + Polypropylene plastic dosage syringe + inner leaflet.

**Storage:**
Keep out of reach of children.
For **Torbener 300 mg capsule:** Keep at a temperature not exceeding 30°C in a dry place.

For **Torbener for Oral Suspension:** Store at a temperature not exceeding 30°C in a dry place . After reconstitution; Store at a temperature not exceeding 30°C . . To be Used within 14 days.

Produced by Bio med for pharmaceutical industries for Utopia pharmaceuticals.

# توربينير

## سيفدينير

## 300 مجم كبسولات جيلاتينية صلبة

## 125 مجم / 5 مللى ، 250 مجم / 5 مللى بودرة لعمل معلق

يستخدم توربينير فقط لعلاج أو منع العدوى التي يشتبه بشدة أن تكون ناجمة عن الإصابة بالبكتيريا، وذلك للحد من تطور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية والحفاظ على فعالية توربينيرو المضادات الإخرى للبكتريا.

يحتوى توربينير على مادة فعالة تسمى سيفدينير، وهى مادة تنتمى لعائلة السيفالوسبورين واسعة المدى تعطى عن طريق الفم.

**تحتوي كبسولات توربينيرعلى سيفدينير 300 مجم كمادة فعالة** ، ومواد غير فعالة هى: مايكروكرسيتالين سيللوز، بولي سوربات 80، كاربوكسي ميثيل السليلوز الكالسيوم، كبريتات الصوديوم لايوريل، ايروسيل 200، ستياريت ماغنسيوم ، جيلاتين، مثيل بارابين، بروبيل بارابين، وثاني أكسيد التيتانيوم – لون احمر.

**يحتوي توربينر معلق عن طريق الفم بعد التحضير على مجم125 سيفدينير لكل 5 مللى أو250مجم** سيفدينير لكل 5 مللى كمادة فعالة ومواد غير فعالة هى : صمغ الزانثان ، سايميثيكون مستحلب ، كبريتات الصوديوم لايوريل ، حمض السيتريك لا مائي ، نكهة الفراولة ، سكروز، بنزوات الصوديوم ، إيروسيل 200 ، سكروز

**الفارماكولوجى:**

**الإمتصاص :** يصل تركيز التوربينير الى اقصاه فى البلازما بعد من 2 الى 4 ساعات من تناول الجرعة عن طريق الفم.

**تأثير الطعام:**يمكن أن يتناول توربينير مع أو بدون طعام.

**الجرعات المتعددة:** لا يتراكم سيفدينير في البلازما بعد الإعطاء مرة واحدة أو مرتين يومياً للمرضى الذين لديهم وظائف كلوية طبيعية.

**مرضى القصور الكلوي:** يوصى بتعديل الجرعة في المرضى الذين يعانون من إختلال وظائف الكلى بشكل ملحوظ.

**مرض كبدي:** لم يتم إجراء دراسات على المرضى الذين يعانون من اختلال فى وظائف الكبد. ليس من المتوقع أن تكون هناك حاجة لتعديل الجرعة مع هؤلاء المرضى.

**مرضى الشيخوخة:** ثبت أن إخراج سفدينير مرتبط فى المقام الأول بالتغيرات في وظائف الكلى ولذلك لا يحتاج المرضى كبار السن إلى تعديل الجرعة إلا إذا كان لديهم إختلال فى وظائف الكلى.

**الميكروبيولوجى:**

**الية العمل:** كما هو الحال مع مجموعة سيفالوسبورين الأخرى ، يعمل سفدينير كمضاد للبيكتريا عن طريق تثبيط تخليق جدار الخلية البكتيرية .

لا يتأثر سفدينير بوجود بعض إنزيمات البيتالاكتاميز ، وليس كلها، ونتيجة لذلك فإن سيفدينير فعال فى القضاء على العديد من الكائنات الحية المقاومة للبنسلين وبعض السيفالوسبورين .

**آلية المقاومة:**

تأتى المقاومة لسيفدينير من خلال التحليل المائي بواسطة بعض انزيمات البيتا لاكتاميز، وتغيير بروتينات ربط البنسلين و تقليل النفاذية. يعتبر سيفدينير غير فعال ضد معظم سلالات انتيروبكتر، سودوموناس انتيروكوكس. العقديات المقاومة للبنسلين ، والمكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين، سلالة هيموفيلس انفلوانزا.

**النشاط المضاد للميكروبات:** وقد ثبت أن سيفدينر نشط ضد معظم سلالات الكائنات الحية الدقيقة التالية :

**البكتريا موجبة الجرام:** ستافيلوكوكس أوريس و استريبتوكوكس نومونيا و استربتوكوكس بايوجينس.

**البكتريا سالبة الجرام:**هيموفيلس انفلوانزا، هيموفيلس بارا انفلوانزاو موركسيلا كاتاراليس.

يعتبر تأثير سيفدينير أقل ضد سلالات من الكائنات الحية الدقيقة التالية وذلك فى المختبر وليس فى التجارب السريرية:

**البكتريا موجبة الجرام:** ستافيلوكوكس ابيدرميدس و استريبتوكوكسأجالاكتيا و مجموعة استربتوكوكس فيريدانس.

**البكتريا سالبة الجرام:**سيتروباكتير كوسيراي، اشريشيا كولاى، كلبسيلا نومونيا، بروتيوس ميرابليس.

**دواعى الإستعمال:**
يجب استخدام توربينيرفقط لعلاج أو منع العدوى التي يشتبه بشدة أن تكون ناجمة عن البكتيريا ، وذلك للحد من تطور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية والحفاظ على فعاليةتوربينيروالأدويةالأخرى المضادة للبكتيريا.
يوصف توربينير كبسولاتوشرابمعلق عن طريق الفم لعلاج المرضى الذين يعانون من عدوى خفيفة إلى معتدلة تسببها سلالات معينة من الكائنات الدقيقة :

**البالغين والمراهقين:**

- الإلتهاب الرئوى المكتسب والتى تحدث نتيجة الإصابة ب هيموفيلس انفلوانزا ، هيموفيلس بارا انفلوانزا، ستريبتوكوكس نومونيا و موركسيلا كتاراليس.
- التفاقم الحاد لإلتهاب الشعب الهوائية المزمن بسبب التعرض ل هيموفيلس انفلوانزا ، هيموفيلس بارا انفلوانزا، ستريبتوكوكس نومونيا و موركسيلا كتاراليس.
- التهاب الجيوب الأنفية والتى تحدث نتيجة الإصابة ب هيموفيلس انفلوانزا ، ستريبتوكوكس نومونيا و موركسيلا كتاراليس.
- التهاب البلعوم / التهاب اللوزتين والتى تسببها بكتريا ستربتوكوكس بايوجينز.
- عدوى الجلد الغير معقدة التى تسببها بكتريا ستافيلوكوكس أوريس و ستربتوكوكس وبايوجينز.

**المرضى الأطفال:**

- التهاب الأذن الوسطى الحادالتى تسببها الإصابه ب هيموفيلس انفلوانزا ، ستريبتوكوكس نومونيا و موركسيلا كتاراليس.

- التهاب البلعوم / التهاب اللوزتين والتى تسببها بكتريا ستربتوكوكس بايوجينز.

ملاحظة: يعد سيفدينير فعالاً فى القضاء على بكتريا ستربتوكوكس بايوجينز التى تصيب البلعوم و مع ذلك، لم تتم دراسة فعالية سيفدينير للوقاية من حمى الروماتيزم اللاحقة لالتهاب البلعوم / التهاب اللوزتين. و من المعلوم أن البنسيلين العضلى هو العلاج الوحيد الذى ثبت فعاليتة للوقاية من حمى الروماتيزم.

- عدوى الجلد الغير معقدة.

التى تسببها بكتريا ستافيلوكوكس أوريس و ستربتوكوكس وبايوجينز.

**موانع الإستعمال :**

- يمنع إستعمال سيفدينير مع المرضى الذين يعانون من الحساسية المعروفة لفئة السيفالوسبورين من المضادات الحيوية.

**التحذيرات:**

- قبل بدء العلاج بسيفدينير، يجب الإستفسار المتأنى لتحديد ما إذا كان المريض يعانى من فرط الحساسية السابقة لسيفدينير، للسفالوسبورين الأخرى، للبنسلين، أو غيرها من الأدوية. إذا كان يجب أن يعطى سيفدينير لمرضى يعانون من حساسية البنسيلين، ينبغى توخى الحذر لأنه قد تم الإبلاغ عن حدوث فرط الحساسية العابرة بين مضادات بى لاكتام الحيوية بوضوح وقد تحدث لدى ما يصل الى 10 % من المرضى الذين لديهم تاريخ من حساسية البنسلين. يجب وقف سيفدينير فى حال حدوث رد الفعل التحسسى. قد تتطلب ردود فعل فرط الحساسية الخطيرة المعالجة بالادرينالين تدابير الطوارىء الأخرى، بما فيها الأوكسجين، وأعطاء السوائل فى الوريد، ومضادات الهيستامين، والكورتيزون، والامينات الرافعة للضغط بالاضافة الى دعم مجرى التنفس حسب الضرورة الطبية.
- تم الإبلاغ عن حدوث إسهال مرتبط ببكتريا كلوستريديم عند إستخدام أى من الأدوية المضادة للبيكتريا تقريباً، بما فى ذلك سيفدينير، ويمكن ان تتراوح فى شدتها من إسهال خفيف إلى التهاب القولون القاتل، ان العلاج بالادوية المضادة للبيكتريا يغير النبت الجرثومى الطبيعى فى القولون مما يؤدى لفرط نمو بكتريا ديفيسيل.
- ان بكتريا كلوستريديم ديفيسيل تنتج السموم A&B التى تسهم فى نموبكتريا كلوستريديم ديفيسيل (CDAD). ان سلالات بكتريا كلوستريديم ديفيسيل التى تتميز بارتفاع معدل لافراز السموم ترتبط بزيادة فى معدلات الاعتلال والوفيات، حيث ان هذه العدوى يمكن ان تكون مستعصية للعلاج بمضاد للبكتريا ويمكن ان تتطلب استئصال القولون يجب التفكير بإمكانية حدوث الاسهال المرتبط ببكتريا كلوستريديم ديفيسيل (CDAD) لدى جميع المرضى الذين يعانون من الاسهال بعد استخدامهم للمضادات الحيوية. يعتبر الحصول على التاريخ الطبى الدقيق ضرورياً حيث انه تم الابلاغ عن الاسهال المرتبط ببكتريا كلوستريديم ديفيسيل (CDAD) بعد أكثر من شهرين من إعطاء الادوية المضادة للبكتريا.
- إذا اشتبة بحدوث الاسهال المرتبط ببكتريا كلوستريديم ديفيسيل أو تاكد ذلك، قد تكون هناك حاجة لوقف استخدام المضادات الحيوية الحالية التى ليس لديها مفعول مضاد لكلوستريديم ديفيسيل. يجب تقديم العلاج المناسب للسوائل ، مكملات البروتين، العلاج بالمضادات الحيوية المضادة لكلوستريديم ديفيسيل، والتقييم الجراحى كما هو متطلب سريريا.
- **<u>تأثيرات غير مرغوبة</u>**

**غير معروف** : تفاعلات جلدية شديدة مثل انحلال البشرة السمي ، متلازمة ستيفنز جونسون وحمامي متعددة الأشكال.

**الاحتياطات**

لا يؤدى وصف سفدينير فى حالة عدم وجود عدوى بكتيرية مثبتة او اشتباه قوى بوجودها او وصفه وقائياً الى تقديم منفعه للمريض ويزيد من خطر تطور البكتريا المقاومة للأدوية.

كما هو الحال مع المضادات الحيوية الأخرى واسعة المجال، قد يؤدى العلاج لفترات طويلة الى ظهور وفرط نمو سلالات مقاومة من البكتريا. فى حال حدوث عدوى اضافية اثناء العلاج ينبغى الاخذ بعين الاعتبار استخدام العلاج البديل المناسب.

ان سيفدينير، كما هو الحال مع غيره من مضادات البكتريا واسعة المجال ( المضادات الحيوية)، يجب أن يوصف بحذر للاشخاص الذين لديهم تاريخ من الاصابة بالتهاب القولون.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من القصور الكلوى العابر والمستمر ( تصفية الكرياتينين أقل من 30 ملليتر / دقيقة)، ينبغى خفض اجمالى الجرعة اليومية من سيفدينير لان اعطائهم جرعات سيفدينير الموصى بها يؤدى الى تركيزات عالية تستمر لفترات طويلة .( انظر الجرعة وطريقة الاستعمال).

**معلومات للمريض**

- يجب إرشاد المرضى إلى أنه يجب استخدام الأدوية المضادة للبكتيريا فقط لعلاج الالتهابات البكتيرية بما في ذلك توربينير.حيث أنها لا تعالج الالتهابات الفيروسية (على سبيل المثال ، نزلات البرد).
- يجب إخبار المرضى أنه من الشائع أن يشعروا بالتحسن أثناء العلاج وذلك عندما يوصف توربينير لعلاج العدوى البكتيرية ، يجب أن يؤخذ الدواء كما هو محدد.
- قد يؤدي تخطي الجرعات أو عدم استكمال الدورة الكاملة للعلاج إلى (1) تقليل فعالية العلاج الفوري و (2) زيادة احتمال تطور البكتيريا للمقاومة ولن تكون قابلة للعلاج من التوربينير أو أدوية أخرى مضادة للبكتيريا في المستقبل.

- يجب أن يدرك مرضى السكري ومقدموا الرعاية أن المعلق الفموي يحتوي على السكروز.

- الإسهال هو مشكلة شائعة تسببها المضادات الحيوية التي تنتهي عادة عند توقف المضاد الحيوي. في بعض الأحيان بعد بدء العلاج بالمضادات الحيوية ، يمكن ملاحظة براز مائي دموي، حتى بعد شهرين أو أكثر من تناول الجرعة الأخيرة من المضاد الحيوي. إذا حدث هذا ، يجب على المرضى الاتصال بطبيبهم في أقرب وقت ممكن.

**التداخلات الدوائية:**

- مضادات الحموضة ( التى تحتوى على الومينيوم أو ماغنسيوم)
- إذا كانت هناك حاجة لإعطاء مضادات حموضة أثناء العلاج بسفدينير ينبغى أن يؤخذ سيفدينير قبل أو بعد ساعتين على الأقل من مضاد الحموضة.
- **البروبينسيد**
- كما هو الحال مع غيره من المضادات الحيوية للبيتا لاكتام ، فإن بروبينسيد يمنع إفراغ الكلى لسيفدينير، مما يؤدى إلى مضاعفة مستوياته بالدم، والى زيادة بمقدار 54% فى ذروة مستويات سفدينير فى البلازما وإطالة عمر النصف لطرحه بقدار 50%
- **المكملات التى تحتوى على الحديد والاطعمة المضاف اليها الحديد**
- اذا كانت هناك حاجة لتناول مكملات الحديد أثناء العلاج بتوربينير، ينبغى أن يؤخذ توربينير قبل أو بعد ساعتين على الاقل من المكمل.
- يمكن إعطاء معلق توربينير الفموى مع حليب الأطفال المدعم بالحديد.
- تم الإبلاغ عن حالات تلون البراز باللون الأحمر لدى المرضى الذين يتلقون سيفدينير. فى كثير من الحالات كان المرضى يتلقون أيضاً منتجات تحتوى على الحديد. يعزى اللون المحمر إلى تشكيل مركب غير قابل للإمتصاص من سيفدينير أو منتجات تكسيره مع الحديد فى الجهاز الهضمى.

**تداخلات الأدوية أو فحوصات المختبر.**

- قد يحدث تفاعل إيجابى كاذب لفحص الكيتونات فى البول فى الفحوصات التى تستخدم نيتروبرويسيد، ولكن ليس لتلك التى تستخدم نيتروفيريسيانيد. ان اعطاء سيفدينير قد يؤدى الى تفاعل إيجابى كاذب لفحص الجلوكوز فى البول .

**الحمل**

ليس هناك دراسات كافية على النساء الحوامل. ينبغى إستخدام هذا الدواء أثناء الحمل عند الحاجة الملحة فقط.

**المخاض والولادة:** لم يتم دراسة استخدام سيفدينير أثناء المخاض و الولادة

**الأمهات المرضعات :**بعد اعطاء جرعات منفردة من 600 مجم، لم يتم الكشف عن وجود سيفدينير فى حليب الثدى البشرى.

**الإستخدام للأطفال:** لم تثبت سلامة وفعالية سيفدينير لدى حديثى الولادة والرضع أقل من 6 أشهر من العمر.

**استخدام المسنين :**لا يعد تعديل الجرعة لدى المرضى كبار السن ضرورياً الا اذا كانو يعانون من نقص ملحوظ فى وظائف الكلى ( انظر الجرعة وطريقة الإستخدام).

**الآثار الجانبية :**تم الإبلاغ عن الأثار الجانبية والتغيرات فى الفحوصات المخبرية التالية : صدمة، وذمة الوجة والحنجرة، الشعور بالاختناق، ردود الفعل المشابهة لمرض المصل، التهاب الملتحمة، التهاب الفم، متلازمة ستيفين جونسون، تقشر الأنسجة، التهاب الجلد التقشرى، التهاب الكبد الحاد، ركود صفراوى،الفشل الكبدى، اليرقان، زيادة الأميلاز، التهاب معوى القولونى الحاد، الإسهال الدموى، التهاب القولون النزيفى، البراز الأسود، التهاب القولوني الغشاء الكاذب، قلة الصفيحات، قلة الكريات البيض، نقص الصفيحات مجهولة السبب، فقر الدم الإنحلالى، فشل التنفس الحاد، نوبات الربو، الألتهاب الرئوى الناجم عن الدواء، الالتهاب الرئوى، الحمى، الفشل الكلوى الحاد، إعتلال الكلية، ميل للنزيف، إضطراب التخثر، تخثر الدم داخل الأوعية الدموية ، نزيف معدى معوى ، القرحة المعدية، فقدان الوعى، التهاب الأوعية التحسسى، تفاعل سيفدينير – ديكلوفيناك محتمل، فشل القلب، ألم فى الصدر، إحتساء عضل القلب، إرتفاع ضغط الدم، حركات لا إرادية وإنحلال الربيدات.

**الآثار الجانبية التى تتعلق بفئة السيفالوسبورينات**

تم الابلاغ عن الآثار الجانبية والتغيرات فى الفحوصات المخبرية التالية لدى إستخدام المضادات الحيوية من فئة السيفالوسبورينات بشكل عام: ردود الفعل الحساسية، التأق، متلازمة ستيفنس جونسون، الفشل الكلوى، إعتلال الكلية السمى، القصور الكبدى بما فى ذلك ركود صفراوى، فقر الدم ، نزيف، إختبار إيجابى كاذب لجلوكوز البول، قلة العدلات، قلة الكريات الشاملة، وندرة المحببات. قد تبدأ أعراض التهاب القولون الغشائى الكاذب أثناء أو بعد العلاج بالمضاد الحيوية . سببت العديد من السيفالوسبورينات تشنجات، وخاصة لدى المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوى وذلك عند عدم خفض الجرعة ، اذا حدثت التشنجات المرتبطة بالعلاج الدوائى ينبغى وقف الدواء.

**الجرعة وطريقة الإستعمال:**

( أنظر دواعى الإستعمال وطريقة الإستعمال لمسببات الأمراض المشار إليها)

**الكبسولات:** يوضح الجدول التالى الجرعة الموصى بها ومدة علاج العدوى لدى البالغين والمراهقين. الجرعة اليومية الإجمالية لجميع العدوى هى 600 مجم، ان الجرعات التى يتم تناولها مرة واحدة يومياً لمدة 10 أيام هى فعالة مثل الجرعات التى يتم تناولها مرتين يومياً. لم تتم دراسة جرعات المرة الواحدة يومياً فى علاج الإلتهاب الرئوى أو عدوى الجلد. يمكن أن يؤخذ سيفدينير كبسولات مع أو بدون الطعام.

| البالغين والمراهقين (بعمر 13 سنة وأكبر) | | |
|---|---|---|
| نوع العدوى | الجرعة | المدة |
| الإلتهاب الرئوى المكتسب | 300 مجم كل 12 ساعة | 10 أيام |
| التفاقم الحاد لإلتهاب الشعب الهوائية المزمن | 300 مجم كل 12 ساعة<br>أو 600 مجم كل 24 ساعة | 5 إلى 10 أيام<br>10 أيام |
| التهاب الجيوب الأنفية الحاد | 300 مجم كل 12 ساعة<br>أو 600 مجم كل 24 ساعة | 10 أيام<br>10 أيام |
| التهاب البلعوم / التهاب اللوزتين | 300 مجم كل 12 ساعة<br>أو 600 مجم كل 24 ساعة | 5 إلى 10 أيام<br>10 أيام |
| عدوى الجلد الغير معقدة | 300 مجم كل 12 ساعة | 10 أيام |

**الشراب المعلق:**

يوضح الجدول التالى الجرعة الموصى بها ومدة علاج العدوى للمرضى الأطفال. الجرعة اليومية الإجمالية لجميع العدوى هى 14 مجم /كجم. والجرعة القصوى تصل الى 600 مجم يومياً. ان الجرعات التى يتم تناولها مرة واحدة يومياً لمدة 10 أيام هى فعالة مثل الجرعات التى يتم تناولها مرتين يومياً. لم تتم دراسة جرعات المرة الواحدة يومياً فى علاج عدوى الجلد يمكن أن يؤخذ سيفدينير معلق بالتغاضى عن أوقات وجبات الطعام.

| المرضى الأطفال (لعمر6 أشهر إلى 12 سنة ) | | |
|---|---|---|
| نوع العدوى | الجرعة | المدة |
| التهاب الأذن الوسطى الحاد | 7 مجم/ كجم كل 12 ساعة<br>أو 14 مجم / كجم كل 24 ساعة | 5 إلى 10 أيام<br>10 أيام |
| التهاب الجيوب الأنفية الحاد | 7 مجم/ كجم كل 12 ساعة | 10 أيام |

| | | |
|---|---|---|
| | أو 14 مجم / كجم كل 24 ساعة | 10 أيام |
| التهاب البلعوم / التهاب اللوزتين | 7 مجم/ كجم كل 12 ساعة<br>أو 14 مجم / كجم كل 24 ساعة | 5 إلى 10 أيام<br>10 أيام |
| عدوى الجلد الغير معقدة | 7 مجم/ كجم كل 12 ساعة | 10 أيام |

| **مخطط جرعة الأطفال لمعلق سيفدينير الفموى** | | |
|---|---|---|
| الوزن | 125 مجم / 5 مللى | 250 مجم / 5 مللى |
| 9 كجم /20 رطل | 2.5 مللى كل 12 ساعة أو 5 مللى كل 24 ساعة | يستخدم مستحضر 125مجم / 5 مللى |
| 18 كجم / 40 رطل | 5 مللى كل 12 ساعة أو 10 مللى كل 24 ساعة | 2.5 مللى كل 12 ساعة أو 5 مللى كل 24 ساعة |
| 27 كجم / 60 رطل | 7.5 مللى كل 12 ساعة أو 15 مللى كل 24 ساعة | 3.75 مللى كل 12 ساعة أو 7.5 مللى كل 24 ساعة |
| 36 كجم/80 رطل | 10 مللى كل 12 ساعة أو 20 مللى كل 24 ساعة | 5 مللى كل 12 ساعة أو 10 مللى كل 24 ساعة |
| 43 كجم/95رطل≤ | 12 مللى كل 12 ساعة أو 24 مللى كل 24 ساعة | 6 مللى كل 12 ساعة أو 12 مللى كل 24 ساعة |

المرضى الأطفال الذين يزيد وزنهم عن 43 كجم يجب ان يتلقى جرعة يومية قصوى 600 مجم.

**مرضى القصور الكلوى**

للمرضى البالغين مع تصفية كرياتينين أقل من 30 مللى / دقيقة، ينبغى أن تكون جرعة سيفدينير 300 مجم تعطى مرة واحدة يومياً.

للمرضى الأطفال ذو تصفية كرياتينين أقل من 30 ملليلتر / دقيقة / 1.73 م$^2$ ، ينبغى أن تكون جرعة سيفدينير 7مجم /كجم ( تصل الى 300 مجم ) تعطى مرة واحدة يومياً.

**مرضى غسيل الكلى**

إن غسيل الكلى يزيل سيفدينير من الجسم. بالنسبة لمرضى غسيل الكلى المزمن، فإن نظام الجرعة الموصى بها 300 مجم أو 7 مجم /كجم كل يوم بعد يوم.

**طريقة إستخدام توربينير معلق :** رج الزجاجة حتى يتحرك المسحوق بحرية داخل الزجاجة ثم أضف الماء على جزئين مع الرج الجيد بعد إضافة كل جزء من الماء.

**العبوة :**

**توربينير 125 مجم / 5 مللى معلق :**

عبوه كرتون تحتوى على زجاجة 80 مل (نوع III) تحتوى على 18 جم بودرة لعمل معلق 60 مللى بعد الحل وغطاء بولي ايثيلين تريفيثالات مبطن ببولي اثيلين عالي الكثافة وسرنجة بلاستيك بولي بروبلين للمعايرة ونشرة داخلية.

**توربينير 250 مجم / 5 مللى معلق:**

عبوه كرتون تحتوى على زجاجة 80 مل (نوع III) تحتوى علي 36 جم بودرة لعمل معلق 60 مللى بعد الحل وغطاء بولي ايثيلين تريفيثالات مبطن ببولي اثيلين عالي الكثافة وسرنجة بلاستيك بولي بروبلين للمعايرة ونشرة داخلية.

**توربينير كبسول**

عبوة كرتون تحتوى على شريط ( الومنيوم بى فى سى شفاف ) من 10 كبسولات جيلاتينية صلبة ونشرة داخلية.

**التخزين:** يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال.

**توربينير كبسول:** يحفظ عند درجة حرارة لا تتجاوز 30 درجة مئوية فى مكان جاف.

**توربينير معلق:**

يحفظ عند درجة حرارة لا تتجاوز 30 درجة مئوية فى مكان جاف،

بعد الحل يحفظ عند درجة حرارة لا تتجاوز 30 درجة مئوية علي أن يستخدم خلال 14 يوم.

**تصنيع : بايو ميد للصناعات الدوائية لصالح شركة يوتوبيا للمنتجات الدوائية**