

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SEFDOTİN 400 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefditoren 400 mg
(490,40 mg Sefditoren pivoksil'e eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum kazeinat 60 mg
Kroskarmelloz sodyum (Ac-di-sol) 64 mg
Sodyum lauril sülfat 20 mg
Sodyum stearil fumarat 6 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks film tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SEFDOTİN, erişkinlerde ve adolesanlarda (12 yaş ve üzeri), aşağıda belirtilen durumlarda, duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu, hafif ve orta dereceli infeksiyonların tedavisinde endikedir.

- **Kronik bronşitin akut bakteriyal alevlenmesi**

Haemophilus influenzae (β-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (β-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisiline duyarlı suşlar) veya *Moraxella catarrhalis*'in (β-laktamaz üreten suşların) neden olduğu olgularda.

- **Toplumdan kazanılmış pnömonilerin tedavisinde**

Haemophilus influenzae (β-laktamaz üreten suşlar dahil), *Haemophilus parainfluenzae* (β-laktamaz üreten suşlar dahil), *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisiline duyarlı suşlar), veya *Moraxella catarrhalis*'in (β-laktamaz üreten suşlar) neden olduğu olgularda.

- **Farenjit/Tonsillit/Sinüzit**

Çoğunlukla *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu olgularda.

- **Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**

Staphylococcus aureus (β-laktamaz üreten suşlar dahil) veya *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu komplikasyonsuz olgularda.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SEFDOTİN günde iki kez olacak şekilde yemeklerle birlikte alınmalıdır. Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde tedavi süresi genel olarak 5-7 gündür.

- Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarında, akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit gelişmesini önlemek için tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.
- Hafif ve orta şiddetteki pnömonide, günde 2 kez, 10-14 günlük tedavi gerekir. Ağır olgularda ise günlük doz iki katına çıkarılmalıdır.

SEFDOTİN Dozaj ve Uygulama			
Erişkinler ve Adolesanlar (≥12 yaş)			
Enfeksiyon tipi		Dozaj (12 saat ara ile)	Süre (gün)
Farenjit, tonsillit		200 mg	5-7
Sinüzit		200 mg	7-10
Kronik bronşitin akut alevlenmesi		200 mg	5
Toplumdan kazanılmış pnömoni	Hafif ve orta şiddetli olgularda	200 mg	10-14
	Ağır olgularda	400 mg	10-14
Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		200 mg	7-10

Uygulama şekli:

Tablet yeterli miktarda sıvı ile oral yoldan alınmalıdır (örneğin, bir bardak su ile).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

- Hafif böbrek bozukluğu olan (KL_{KR} : 50-80 mL/dak/1.73 m²) hastalar için doz ayarlanması gerekmez.

- Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalara (KL_{KR} :30-49 mL/dak/1.73 m²) günde iki kez 200 mg'dan fazla dozun uygulanmaması,
- Ağır böbrek bozukluğu olanlara (KL_{KR} : <30 mL/dak/1.73 m²) günde 200 mg'dan fazlasının uygulanmaması önerilir.

Son dönem böbrek hastalığı olanlarda uygun doz belirlenmemiştir.

Hastanın ml/dakika cinsinden kreatinin klerensi (KL_{KR}) değeri aşağıdaki formülden yararlanılarak, elde edilen serum kreatinin (mg/dl) değerleriyle hesaplanabilmektedir:

$$KL_{KR} = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ [bayanlar için]})$$

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Child-Pugh sınıfı A veya B). Ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh sınıf C) sefditorenin farmakokinetiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Sefditoren pivoksil tabletin 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkinlik ve güvenirligi saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Sefditoren pivoksil 400 mg alan yaşlı ve genç hastalar arasında, etkinlik ve güvenirlikte klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Normal (yaşlarına göre) böbrek fonksiyonu olan geriyatrik hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Bu ilacın önemli miktarda, böbrekten atıldığı bilinmektedir ve bu ilaca karşı toksik reaksiyon riski, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha fazla olabilir. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonunda azalma olasılığı daha çok olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi yararlı olabilir.

4.3 . Kontrendikasyonlar

SEFDOTİN,

- sefalosporin grubu antibiyotiklere veya bileşenlerinden birine alerjisi olduğu bilinen hastalarda,

- karnitin eksikliği olan veya klinik olarak anlamlı karnitin eksikliği ile sonuçlanabilen doğumsal metabolizma bozuklukları olan hastalarda kontrendikedir.

SEFDOTİN, bir süt proteini olan kazeinat içerir. Süt proteini aşırı duyarlılığı (laktoz intoleransı değil) olan hastalara, SEFDOTİN uygulanmamalıdır.

4.4 . Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm sefalosporin preparatlarında olduğu gibi, SEFDOTİN (sefditoren pivoksil) tedavisine başlanmadan önce hastanın önceden sefditoren pivoksil, diğer sefalosporinler, penisilinler veya diğer ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermediği dikkatlice araştırılmalıdır. Sefditoren pivoksile karşı alerjik bir reaksiyon ortaya çıkarsa, ilaç kesilmelidir. Ağır, akut aşırı duyarlılık reaksiyonları, epinefrin ve oksijen, intravenöz sıvı, intravenöz antihistaminikler, kortikosteroidler, pressör aminler ile tedaviyi gerektirebilir. Klinik olarak endike ise, hava yolunun açık tutulmasını gerektirebilir.

Sefditoren pivoksil dahil olmak üzere hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla psödomembranoz kolit bildirilmiştir ve hafiften hayatı tehdit edici şiddete kadar değişebilir. Dolayısıyla, antibakteriyel ajanların uygulamasını takiben diyare olan hastalarda bu tanının göz önünde bulundurulması önemlidir.

Sefditoren kullanımı ile antibiyotik bağlantılı diyare, kolit ve psödomembranoz kolit bildirilmiştir. Eğer tedavi sırasında şiddetli ve/veya kanlı diyare gelişirse sefditoren kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır.

Sefditoren önceden gastrointestinal hastalık, özellikle kolit öyküsü olan bireylerde dikkatli kullanılmalıdır.

Orta – şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sefditorene maruz kalma oranı ve ölçüsü artmıştır (bakınız bölüm 5.2). Bu nedenle nöbet gibi potansiyel klinik sonuçları önlemek için akut ya da kronik orta – şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük toplam doz azaltılmalıdır (bakınız bölüm 4.2).

Sefalosporin grubu antibiyotikler, eş zamanlı olarak aminoglikozid grubu antibiyotikler ya da potent diüretikler (örneğin furosemid) gibi aktif nefrotoksik maddeler almakta olan kişilere

dikkatle verilmelidir, çünkü bu kombinasyonların renal fonksiyon üzerinde istenmeyen etkileri olabilir ve ototoksisite ile bağlantılıdır.

Antibakteriyal ajanlarla tedavi normal kolon florasını değiştirir ve klostridiumlar üreyebilir. Çalışmalar *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksinin antibiyotikle ilişkili kolitin başlıca nedeni olduğunu belirtmektedir Pseudomembranöz kolit tanısı konduktan sonra, uygun terapötik önlemler alınmalıdır. Hafif psödomembranöz kolit vakaları genellikle sadece ilacın kesilmesine yanıt verir. Orta dereceli ve şiddetli vakalarda, sıvı ve elektrolit, protein desteği uygulanmalı ve *Clostridium Difficile* kolitine karşı klinik olarak etkili bir antibakteriyal ilaç ile tedavi edilmelidir.

SEFDOTİN uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektiğinde önerilmez, zira pivalat içeren diğer bileşikler aylar süren bir periyotta kullanıldığında, karnitin yetersizliğinin klinik belirtilerine yol açmıştır.

Kısa dönemli tedavi ile, karnitin eksikliğinin klinik etkileri ilişkili olmamıştır. SEFDOTİN'in tekrarlanan kısa dönemli uygulamalarının karnitin konsantrasyonlarına etkisi bilinmemektedir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi uzun süreli tedavi dirençli organizmaların ortaya çıkıp üremesiyle sonuçlanabilir. Tedavi sırasında süperinfeksiyon ortaya çıkarsa, hastanın dikkatle gözlenmesi gerekir ve uygun alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Sefalosporinler protrombin aktivitesini azaltabilir. Renal veya hepatik bozukluğu olan hastalar, beslenme durumu kötü olanlar, uzun süreli antimikrobiyal tedavi alan hastalar ve antikoagulan tedavide stabilize edilen hastalar risk altındadır. Riskli hastalarda protrombin zamanı izlenmelidir ve endike olduğunda, ekzojen K vitamini uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda, protrombin zamanı artışı insidansında sefditoren ve karşılaştırılan sefalosporinler arasında farklılık bulunmamıştır.

Sodyum uyarısı

SEFDOTİN 1 mmol (23 mg)'dan daha az miktarda sodyum içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasidler ve H₂-reseptör antagonistleri: Sefditoren pivoksilin magnezyum ve alüminyum içeren Antasidlerle birlikte kullanılması ilacın absorpsiyonunu azaltacağından önerilmez.

Aynı etkileşim H₂ reseptör antagonistleri ile de meydana geldiğinden sefditoren pivoksilin H₂ reseptör antagonistleriyle birlikte verilmesi önerilmez.

Probenesid: Diğer β- laktam antibiyotiklerle olduğu gibi, probenesidin sefditoren pivoksil ile birlikte verilmesi sefditorenin plazma düzeylerinde artışla sonuçlanmıştır.

Oral kontraseptifler: Sefditoren pivoksilin çoklu dozlarının çoğu oral kontraseptiflerin östrojen komponenti olan etinil östradiolün farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.

İlaç/Laboratuvar Test etkileşimleri:

Sefalosporinlerin bazen pozitif direkt Coombs testine yol açtığı bilinmektedir. Bakır indirgeme testleri ile idrarda yalancı pozitif glukoz reaksiyonu görülebilir, fakat enzim tabanlı testlerle glukozüri gözükmez. Plazma ya da kanda glukozun belirlenmesi için ferrisiyanid testinde yalancı negatif bir sonuç ortaya çıkabileceği için, sefditoren pivoksil almakta olan hastalarda kan / plazma glukoz düzeylerini belirlemek için glukoz oksidaz ya da heksokinaz metodunun kullanılması önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur. 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.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etkiler saptanmamakla birlikte, gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan üreme çalışmaları, daima insandaki yanıtı göstermediğinden, bu ilaç, gebelikte kesin olarak gerekiyorsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sefditorenin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup

durdurulmayacağına ya da SEFDOTİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SEFDOTİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veriler mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SEFDOTİN'in araç ve makine kullanımı üzerine hafif ya da orta şiddette etkisi mevcuttur.

Sefditoren pivoksil baş dönmesi ve uyku haline sebep olabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ve laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler sefalosporin sınıfı antibiyotiklerle bildirilmiştir:

Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, ilaca bağlı ateş, Stevens Johnson sendromu, serum hastalığı benzeri reaksiyon, eritema multiform, toksik epidermal nekroliz, kolit, renal disfonksiyon, toksik nefropati, geri dönüşümlü hiperaktivite, hipertoni, kolestaz dahil hepatik disfonksiyon, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji ve süperenfeksiyon

Laboratuvar parametre değişiklikleri: protrombin zamanında uzama, pozitif direkt Coombs testi, negatif-pozitif idrarda glukoz testi, alkalın fosfataz değerlerinde artış, bilirubin artışı, LDH artışı, kreatinin artışı, pansitopeni, nötropeni, agranülositoz.

İlaca bağlı olduğu kabul edilen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar

Yaygın: Vajinal moniliazis

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Seyrek: Üriner sistem enfeksiyonu, Clostridium difficile koliti

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Seyrek: Trombositopeni, lenfadenopati

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, ateş, yüzde ödem, ürtiker, kaşıntı, döküntü

Bilinmeyen: Anafilaktik şok, serum hastalığı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek: Dehidratasyon, hiperglisemi, hipokalemi, hipoproteinemi

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Demans, depersonalizasyon, emosyonel zayıflık, öfori, halüsinasyonlar, düşünme bozuklukları, libido artışı

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, sinirlilik, somnolans, terleme, uykusuzluk, anormal rüyalar

Seyrek: Amnezi, diskoordinasyon, hipertoni, menenjit, tremor

Görme bozuklukları

Seyrek: Ambliyopi, görme bozukluğu, göz ağrısı, blefarit

Kulak ve labirent bozuklukları

Seyrek: Tinnitus

Kardiak ve vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Seyrek: Atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, senkop, taşikardi, ventriküler ekstrasistol, postural hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Astım

Yaygın olmayan: Farenjit, rinit, sinüzit

Bilinmeyen: Eozinofilik pnömoni, interstisyel pnömoni

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare,

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, dispepsi

Yaygın olmayan: Kusma, anoreksi, asteni, ağız kuruluğu, gaz, geğirme, konstipasyon, oral moniliazis, iştah artışı, tat bozukluğu, susama

Seyrek: Stomatit, psodomembranoz kolit, ağız ülserleri, hemorajik kolit, ülseratif kolit, gastrointestinal kanama, glossit, hıçkırma, renksiz dil.

Hepato-biliyer hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon anormallığı

Seyrek: Bilirubinemi

Deri ve subkutan doku bozuklukları

Seyrek: Akne, alopesi, egzema, ekfoliyatif dermatit, herpes simpleks, fotosensitivite reaksiyonu

Kas ve iskelet sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Ağrı

Seyrek: Miyalji

Renal ve üriner bozukluklar

Seyrek: Dizüri, renal kavitede ağrı, nefrit, niktüri, poliüri, inkontinans, albuminüri

Bilinmeyen: Akut renal yetmezlik

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Vajinit, vajinal akıntı, lökore

Seyrek: Mastalji, menstrüel düzensizlikler, metroraji, erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Asteni

Seyrek: Vücut kokusu, titreme

Araştırmalar

Yaygın: Hematüri, idrarda lökosit artışı, hematokritte azalma, glukoz artışı

Yaygın olmayan: Lökopeni, SGPT/ALT artışı

Seyrek: Pıhtılaşma zamanında uzama, karaciğer fonksiyon testinde bozulmalar, trombositemi, lökosit sayısında artış / azalma, eozinofil artışı, nötrofillerde azalma, lenfosit artışı, trombosit sayısında artış, hemoglobinde azalma, sodyumda azalma, potasyumda artış, klorda azalma, inorganik fosforda azalma, kalsiyumda azalma, SGOT/AST artışı, kolesterol artışı, albüminde azalma, proteinüri, BUN artışı, albuminüri, tromboplastin zamanının düşmesi

Bilinmeyen: Serum karnitinininin düşmesi

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanda sefditoren pivoksilin doz aşımıyla ilgili bilgi yoktur. Ancak, diğer β -laktam antibiyotiklerle, doz aşımını takip eden advers etkiler bulantı, kusma, epigastrik rahatsızlık, diyare ve konvülsiyonlar olmuştur. Hemodiyaliz, sefditorenin vücuttan uzaklaştırılmasına, özellikle böbrek fonksiyonu kısıtlı olanlarda yardımcı olabilir (4 saat hemodiyalizi takiben plazma konsantrasyonlarında %30 azalma). Doz aşımı semptomatik olarak tedavi edilir ve gerektiğinde destekleyici önlemler alınır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Üçüncü kuşak sefalosporinler

ATC Kodu: JO1DD16

SEFDOTİN, oral uygulama için yarı-sentetik bir sefalosporin antibiyotiği olan sefditoren pivoksil içerir. Sefditoren pivoksil bir ön ilaç olup, absorpsiyon sırasındaki esterazlar ile hidrolize olarak aktif formu olan sefditoren'e dönüşür.

Sefditoren, Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlere karşı anti-bakteriyel aktivitesi olan bir sefalosporindir. Sefditorenin bakterisid aktivitesi, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBPs) olan afinitesi yoluyla, bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonuna dayanır. Sefditoren, penisilinaz ve bazı sefalosporinazlar dahil olmak üzere, çeşitli β -laktamazların varlığında stabildir.

Sefditorenin, endikasyonlar bölümünde tanımlandığı gibi, hem in vitro hem de klinik infeksiyonlarda aşağıdaki bakterilerin birçok suşuna karşı aktif olduğu gösterilmiştir

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

• *Staphylococcus aureus* (β -laktamaz üreten suşlar dahil, metisiline duyarlı suşlar) Not:

Sefditoren, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı inaktiftir

• *Streptococcus pneumoniae* (sadece penisiline duyarlı suşlar)

• *Streptococcus pyogenes*

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

• *Haemophilus influenzae* (β -laktamaz üreten suşlar dahil)

• *Haemophilus parainfluenzae* (β -laktamaz üreten suşlar dahil)

• *Moraxella catarrhalis* (β -laktamaz üreten suşlar dahil)

Aşağıdaki in vitro veriler mevcut olmasına rağmen, bunların klinik anlamları bilinmemektedir. Sefditoren, aşağıdaki bakteri suşlarının çoğuna karşı (\geq % 90), in vitro \leq 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik minimum inhibisyon konsantrasyonuna (MIC) sahiptir: Ancak bu bakterilere bağlı klinik infeksiyonların tedavisinde sefditorenin etkinlik ve güvenilirliği, uygun ve kontrollü klinik çalışmalarda saptanmamıştır.

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus* Grup C ve G, *Streptococcus viridans* grup (penisiline duyarlı ve orta dirençli suşlar)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamayı takiben, sefditoren pivoksil, gastrointestinal kanaldan emilir ve esterazlar tarafından aktif sefditorene hidrolize edilir. Aç karnına alınan 200 mg'lık tek bir dozdan sonra doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) $1.8 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 'dir ve dozlamadan 1.5-3 saat sonra ortaya çıkar. 400 mg ve yukarı dozlarda C_{max} ve EAA (Eğri Altında Kalan Alan)'daki artışlar doz ile beklenenden daha azdır. Açlıkta, sefditoren pivoksilin mutlak biyoyararlanımı % 14'tür. Yağdan zengin bir öğünü takiben uygulanan sefditoren pivoksil düzeyleri aç karnına alınan ile kıyaslandığında, ortalama EAA'da %70'lik ve ortalama C_{maks} 'ta %50'lik artışla sonuçlanmıştır.

Dağılım:

Kararlı durum düzeylerinde sefditorenin ortalama dağılım hacmi $9.3 \pm 1.6 \text{ L}$ 'dir. Sefditoren'in in vitro olarak plazma proteinlerine %88 oranında bağlanır. Sefditoren, başlıca serum albüminine bağlanır ve albümin konsantrasyonu azaldığında, bağlanması da azalır. α -1-asid glikoproteinine bağlanması, %3.3 – 8.1 aralığındadır. Eritrositlere penetrasyonu, ihmal edilebilir düzeydedir. Deri ve lenfoid veya tonsil dokularına uygun konsantrasyonlarda dağılırken, beyin-omurilik sıvısına penetrasyonu ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon

Sefditoren, önemli miktarda metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Sefditoren, sağlıklı genç erişkinlerde, 1.6 ± 0.4 saatlik ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü ile ($t_{1/2}$), plazmadan elimine edilir. Emilimden sonra, sefditoren başlıca, idrarla atılır ve renal

klerensi yaklaşık 4-5 L/saattir. Sefditorenin renal klerensi, böbrek yetmezliği olan hastalarda azalır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sefditoren tek doz 100-300 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir. Günde iki defa 200 mg, 400 mg veya 600 mg doz alımını takiben birikme gözlenmez.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Yaşlı hastalar:

Yaşın sefditoren farmakokinetik özelliklerine etkisi, 25-75 yaş arası 48 erkek ve kadına 7 gün boyunca günde iki kere 400 mg sefditoren pivoksil verilerek incelenmiştir. Yaşlanmayla birlikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucunda plazmada sefditoren maruziyeti artmıştır. 65 yaş altı kişilere kıyasla, 65 yaş ve üstü kişilerde C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %26 ve %33 oranında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sefditorenin plazma eliminasyon yarı ömrünün 65 yaş ve üstü kişilerde gençlere kıyasla %16-26 oranında daha uzun olduğu görülmüştür. Sefditorenin renal klerensi ≥ 65 yaş kişilerde genç katılımcılara kıyasla %20-24 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır. Kreatinin klerensindeki bu değişikliklerin yaşla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Yaşlarına göre böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekmez.

Çocuklar:

Sefditoren pivoksil tabletin 12 yaşın altındaki pediatrik hastalarda etkinlik ve güvenirliliği saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Sefditorenin farmakokinetik özellikleri hafif (Child-Pugh A) ve orta dereceli (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan kişilerde (her bir gruptaki katılımcı sayısı 6) araştırılmıştır. Yedi gün boyunca günde iki kere 400 mg sefditoren pivoksil uygulandığında ortalama C_{maks} ve EAA değerlerinde karaciğer fonksiyonları normal olan katılımcılara kıyasla hafif (< %15) bir artış saptanmıştır. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh C) sefditorenin farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Sefditorenin farmakokinetik özellikleri farklı derecede böbrek fonksiyonu olan 24 yetişkinde 7 gün boyunca günde iki kere 400 mg sefditoren pivoksil uygulanmasıyla araştırılmıştır. Kreatinin klerensinin düşük olmasının plazmada serbest sefditoren fraksiyonunun artması ve

eliminasyon hızının düşmesiyle ve bunun sonucunda böbrek yetmezliği olanlarda sistemik maruziyetin artmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Hafif böbrek yetmezliği olan kişilerin (KL_{Kr} : 50-80 ml/dk/1,73m²) serbest C_{maks} ve EAA değerleri böbrek fonksiyonları normal (KL_{Kr} : > 80 ml/dk/1,73m²) olanlarla benzer olduğu görülmüştür. Orta dereceli (KL_{Kr} : 30-49 ml/dk/1,73m²) - ağır (KL_{Kr} : < 30 ml/dk/1,73m²) böbrek yetmezliği olan kişilerin böbrek fonksiyonları normal olanlara kıyasla serbest C_{maks} değerinin sırasıyla % 90 ve %114 oranında, EAA değerinin ise sırasıyla %232 ve %324 oranında daha yüksek olduğu görülmüştür. Plazmadan eliminasyon hızı orta dereceli veya ağır böbrek yetmezliği olanlarda daha düşük olduğu ve ortalama $t_{1/2}$ 'nin sırasıyla 2,7 ve 4,7 saat olduğu saptanmıştır. Hafif böbrek yetmezliğinde (KL_{Kr} : 50-80 ml/dk/1,73m²) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan (KL_{Kr} : 30-49 ml/dk/1,73m²) hastalara günde iki kere 200 mg'dan fazla, ağır böbrek yetmezliği olanlarda (KL_{Kr} : < 30 ml/dk/1,73m²) günde bir kere 200 mg'dan fazla doz uygulanmaması gerekir.

Cinsiyet

Cinsiyetin sefditorenin farmakokinetik özellikleri üzerine etkisi 7 gün boyunca günde iki kere 400 mg sefditoren pivoksil uygulanan 24 erkek ve 24 kadında araştırılmıştır. Kadınlarda erkeklere kıyasla C_{maks} ve EAA değerlerinin sırasıyla %14 ve %16 oranında daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sefditorenin renal klerensi kadınlarda erkeklere kıyasla %13 oranında daha düşük bulunmuştur. Bu değişikliklerin vücut kütlelerinde cinsiyetle ilişkili değişikliklerden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Cinsiyete bağlı olarak doz ayarlaması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

1- Tek Doz Toksikite:

LD₅₀

(mg / kg)

Uygulama yolu	Hayvan türleri	Fare		Rat		Köpek	
		5 Haftalık		5 Haftalık		10-11 aylık	
		Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi
Oral Subkütan Intraperitoneal		> 5,100	> 5,100	> 5,100	> 5,100	> 2,000	> 2,000
		> 5,000	> 5,000	> 5,000	> 5,000	-	-
		÷5,000	÷ 5,000	> 2,000	> 2,000	-	-
				< 5,000	< 5,000		

2- Mükerrer Doz Toksikite:

a) Sefditoren pivoksil 28 gün süresince 125, 250, 500 ve 1000 mg/kg/gün, 6 ay boyunca 31, 63, 125, 500 mg / kg / gün dozlarında rata oral yolla verildi. Bağırsak florasında değişiklikler, GOT ve GPT de hafif artış, üriner sedimentte RBC de geçici artış, böbrek ağırlığında artış saptandı. Spesifik organ ve dokuların histopatolojik preparasyonlarında normal dışı bir bulgu saptanmadı. Etkisiz doz 250 mg/ kg tespit edildi.

b) Sefditoren pivoksil 28 gün süresince 125, 250, 500 ve 1000 mg/kg/gün, 6 ay boyunca 125, 250, 500, 1000 mg/kg/ gün dozlarında köpeğe oral yolla verildi. Toplam kolesterol ağırlığında artış, GOT ve GPT'de artış, karaciğer ve böbrek ağırlığında artış saptandı, birkaç hayvanda da hepatik hücrelerde hyalin damlacıkları tespit edildi. Bağırsak florasında değişiklikler, GOT ve GPT de hafif artış, üriner sedimentte RBC de geçici artış, böbrek ağırlığında artış saptandı. Spesifik organ ve dokuların histopatolojik preparasyonlarında normal dışı bir bulgu saptanmadı. Etkisiz dozlar sırası ile 250 mg/kg ve 125 mg/kg bulundu.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Avicel Ph 102

Sodyum Kazeinat

Kroskarmelloz Sodyum (Ac-di-sol)

Sodyum Lauril Sülfat

Aerosil 200

Hidroksipropil metil selüloz

Sodyum Stearil Fumarat

Titanyum Dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nem ve güneş ışığına maruz bırakılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

20 ve 28 Film Tablet Alüminyum /Alüminyum blister ambalajda ve karton kutuda kullanma talimatıyla ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:8

Güngören/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 76 41

Faks: 0 212 481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

233/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ