

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPECTRACEF 200 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sefditoren 200 mg
(245.1 mg sefditoren pivoksile eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzünde mavi renkte "TMF" logo baskısı içeren beyaz renkli oval film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- **Kronik bronşitin akut bakteriyel 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 suşlar) 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) ya da *Moraxella catarrhalis*'in (β-laktamaz üreten suşlar) neden olduğu olgularda.

- **Farenjit / Tonsillit / Sinüzit:**

Çoğunlukla *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu olgularda.

- **Deri ve yumuşak doku infeksiyonları:**

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

- **Üriner enfeksiyonlar:** Sistit, piyelonefrit

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

SPECTRACEF 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.

SPECTRACEF 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
	Ağır olgularda	400 mg
Komplikasyonsuz deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	200 mg	7-10
Üriner enfeksiyonlar	Hafif ve orta şiddetli olgularda	200 mg
	Ağır olgularda (8 saat ara ile)	200 mg

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/1,73m²) hastalar için doz ayarlaması gerekmez.
- Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalara (KL_{KR} : 30-49 mL/dak/1,73 m²) günde iki kez 200 mg'dan fazlasının uygulanmaması,
- Ağır böbrek bozukluğu olanlara günde 200 mg'dan (KL_{KR} : < 30 ml/dak/1,73 m²) fazlasının uygulanmaması önerilir.

Son dönem böbrek hastalığı olanlarda uygun doz belirlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Child-Pugh Sınıf A ve 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 güvenirliliği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Sefditoren pivoksil 200 mg alan yaşlı ve genç hastalar arasında, etkinlik ve güvenilirlikte 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

SPECTRACEF,

- 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.

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm sefalosporin preparatlarında olduğu gibi, SPECTRACEF (sefditoren pivoksil) tedavisine başlamadan 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, psödomembranöz 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 psödomembranöz 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.

Antibakteriyel ajanlarla tedavi, normal kolon florasını değiştirir ve klostridiumlar üreyebilir. alışmalar, *Clostridium difficile*'nin ürettiği bir toksinin, antibiyotikle ilişkili kolitin başlıca nedeni olduğunu belirtmektedir. Psödomembranöz 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 antibakteriyel ilaç ile tedavi edilmelidir.

Pivoksil grubu antibiyotiklerin uygulanması, çocuklarda (özellikle infantlar ve küçük çocuklar) hipokarnitinemi ile ilişkili hipoglisemiye neden olabilir. Bu yüzden, pivoksil grubu içeren bir antibiyotik verildiğinde, karnitin eksikliği açısından hastalar dikkatle izlenmelidir.

Diğer antibiyotiklerle 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 antikoagülan 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 oral kontraseptiflerin östrojen komponenti olan etinil östradiolün farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.

İlaç / Laboratuvar testi etkileşmeleri:

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.

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmaması ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etkiler saptanmamakla birlikte, gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışmalar yoktur. Hamileliğin son trimesterinde uzun dönem pivoksil grubu içeren antibiyotikleri kullanan kadınlarda ve bu şekilde doğan bebeklerde karnitin eksikliği raporlanmıştır. Hayvan üreme çalışmaları, daima insandaki yanıtı göstermediğinden, bu ilaç, gebelikte kesin olarak gerekiyorsa kullanılmalıdır.

SPECTRACEF 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.

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 SPECTRACEF tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SPECTRACEF 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

SPECTRACEF'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 superenfeksiyon

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

İlaça 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 moniliyazis

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları

Seyrek: Üriner sistem enfeksiyonu, Clostridium difficile koliti

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Seyrek: Trombositopeni, lenfadenopati

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

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

Bilinmeyen: Anafilaktik şok, serum hastalığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Dehidratasyon, hiperglisemi, hipokalemi, hipoproteinemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

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

Seyrek: Amnezi, diskoordinasyon, hipertoni, menenjit, tremor

Görme hastalıkları

Seyrek: Ambliyopi, görme bozukluğu, göz ağrısı, blefarit

Kulak ve labirent hastalıkları

Seyrek: Tinnitus

Kardiak ve vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Periferik ödem

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

Solunum sistemi, göğüs ve mediastinal yapılara ait hastalıklar

Seyrek: Astım

Yaygın olmayan: Farenjit, rinit, sinüzit

Bilinmeyen: Eozinofilik pnömoni, interstisyel pnömoni

Gastrointestinal sistem hastalıkları

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı, dispepsi

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

Seyrek: Stomatit, psödomembranöz kolit, ağız ülserleri, hemorajik kolit, ülseratif kolit, gastrointestinal kanama, glossit, hıçırma, renksiz dil

Hepato – biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon anormalliği

Seyrek: Bilirubinemi

Deri ve subkutan doku hastalıkları

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

Kas ve iskelet sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Ağrı

Seyrek: Miyalji

Renal ve üriner hastalıklar

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

Bilinmeyen: Akut renal yetmezlik

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

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, albuminde azalma, proteinüri, BUN artışı, albuminüri, tromboplastin zamanının düşmesi

Bilinmeyen: Serum karnitininin düşmesi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

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 grup: Üçüncü kuşak sefalosporinler
ATC Kodu: J01DD16

SPECTRACEF, 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 pneumonia* (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 $\mu\text{g/mL}$ '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_{max}) $1.8 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ '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_{max} 'da % 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 albuminine bağlanır ve albumin 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.

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		> 5,100	> 5,100	> 5,100	> 5,100	> 2,000	> 2,000
Subkütan		> 5,000	> 5,000	> 5,000	> 5,000	-	-
Intraperitoneal		÷ 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 rat a 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 tesbit 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 tesbit 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

D-mannitol
Sodyum kazeinat
Kroskarmelloz sodyum
Sodyum tripolifosfat
Magnezyum stearat
Renk kaplama süspansiyonu, Opadry White
Opadry Y-1R-7000
Karnauba mumu
Opacode S-1-20986 mavi
SD 3A alkol veya normal butil alkol
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 14, 20 ve 60 film tabletlik blister ambalajda.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4
34467 Maslak / Sarıyer / İSTANBUL
0212 366 84 00
0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

116 / 15

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2004

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ