

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CEFİTEN 400 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

#### Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) (E322) 0,7 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks çentikli film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

CEFİTEN, 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 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 enfeksiyonları**

*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

CEFİTEN 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.

CEFİTEN 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
Üriner enfeksiyonlar	Hafif ve orta şiddetli olgularda	200 mg	7-14
	Ağır olgularda (8 saat ara ile)	200 mg	7-14

##### 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 m<sup>2</sup>) hastalar için doz ayarlaması gerekmez.

- Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalara ( $KL_{KR}:30-49$  ml/dak/ $1.73$  m<sup>2</sup>) günde iki kez 200 mg'dan fazlasının uygulanmaması,
- Ağır böbrek bozukluğu olanlara günde 200 mg'dan ( $KL_{KR}: <30$  ml/dak/ $1.73$  m<sup>2</sup>) 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 Sınıfı 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 güvenilirliği saptanmamıştır.

### **Geriatrik 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 geriatrik 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**

CEFITEN,

- 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.

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

CEFITEN, lesitin (soya) (E322) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### 4.4 . Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm sefalosporin preparatlarında olduğu gibi, CEFITEN (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 antibakteriyal 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.

Antibakteriyal ajanlarla tedavi normal kolon florasını değiştirir ve klostridiumlar üreyebilir. Çalışmalar *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 antibakteriyal 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 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 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 ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

*Antasidler ve H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri:* Sefditoren pivoksilin magnezyum ve alüminyum içeren antasidlerle birlikte kullanılması ilacın absorpsiyonunu azaltacağından önerilmez. Aynı etkileşim H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ile de meydana geldiğinden sefditoren pivoksilin H<sub>2</sub> 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 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)**

Çocuk 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.

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

CEFITEN'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, nütropeni, 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 hastalıkları**

Seyrek: Trombositopeni, lenfadenopati

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, serum hastalığı

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Dehidratasyon, hiperglisemi, hipokalemi, hipoproteinemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Demans, depersonalizasyon, emosyonel zayıflık, öfori, halüsinasyonlar, 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

### **Kardiyak ve vasküler hastalıkları**

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

Bilinmiyor: Eozinofilik pnömoni, intersitisyel pnömoni

### **Gastrointestinal sistem 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, psödomembranoz kolit, ağız ülserleri, hemorajik kolit, ülseratif kolit, gastrointestinal kanama, glossit, hıçkırma, renksiz dil

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hepatik fonksiyon anormallığı

Seyrek: Bilirubinemi

### **Deri ve subkutan doku hastalıkları**

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

### **Kas - iskelet sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ağrı

Seyrek: Miyalji

### **Renal ve üriner hastalıklar**

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

Bilinmiyor: 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, albüminde azalma, proteinüri, BUN artışı, albuminüri, tromboplastin zamanının düşmesi

Bilinmiyor: Serum karnitininin düşmesi

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**

İnsanda sefditoren pivoksilin doz aşımıyla ilgili bilgi yoktur. Ancak, diğer  $\beta$ -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

CEFITEN, 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, penisilnaz ve bazı sefalosporinazlar dahil olmak üzere, çeşitli  $\beta$ -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* ( $\beta$ -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* ( $\beta$ -laktamaz üreten suşlar dahil)
- *Haemophilus parainfluenzae* ( $\beta$ -laktamaz üreten suşlar dahil)
- *Moraxella catarrhalis* ( $\beta$ -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  $\mu$ g/mL'lik minimum inhibisyon konsantrasyonuna (MIC) sahiptir: Ancak bu

bakterilere bağı klinik infeksiyonların tedavisinde sefditorenin etkililik ve güvenliliği, 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 ( $C_{maks}$ )  $1.8 \pm 0.6$  µg/ml'dir ve dozlamadan 1.5-3 saat sonra ortaya çıkar. 400 mg ve yukarı dozlarda  $C_{maks}$  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  $9.3 \pm 1.6$  L'dir. Sefditoren'in *in vitro* olarak plazma proteinlerine %88 oranında bağlanır. Sefditoren, başlıca serum albüminine bağlanır ve albümin konsantrasyonu azaldığında, bağlanması da azalır.  $\alpha$ -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,  $1.6 \pm 0.4$  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 güvenlik verileri

#### 1- Tek Doz Toksikite:

LD<sub>50</sub> (mg / kg)

( 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 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

Mikrokristalin selüloz

Sodyum kazeinat

Kroskarmelloz sodyum

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silikon dioksit

Hidroksipropil metil selüloz

Sodyum stearil fumarat

Opadry II 85G18490 white içeriđi:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit (E 171)

Talk

Polietilen glikol

Lesitin (soya) (E322)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiřtir.

## **6.3. Raf mr**

24 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işık ve nemden koruyunuz.

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

10, 14, 20 ve 28 Film Kaplı 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 nlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.ř.

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

233/90

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**