

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUCEF PLUS 180 mg/62.5 mg toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir toz içeren saşede 180 mg seftibutene eş değer miktarda 195.78 mg seftibuten dihidrat ve 62.50 mg klavulanik asite eş değer miktarda 148.94 mg potasyum klavulanat syloid bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

| | |
|------------------|------------|
| Şeker | 1878.05 mg |
| Trisodyum sitrat | 10.00 mg |
| Sodyum benzoat | 5.00 mg |

İçerikte bulunan şeker ve sodyum hakkında uyarı için ayrıca bölüm 4.4.'e bakınız.

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Seftibuten 180 mg/62.5 mg toz içeren saşe

Krem renkli toz karışım

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BUCEF PLUS duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Alt solunum yolu enfeksiyonları

- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

Üst solunum yolu enfeksiyonları

- Akut bakteriyel orta kulak iltihabı,
- Farenjit,
- Bademcik iltihabı.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BUCEF PLUS toz içeren saşe yemeklerden en az iki saat önce veya en az bir saat sonra oral yolla alınır.

Yetişkinlerde (12 yaş ve üstü) günde bir kere 400 mg seftibuten alınması önerilmektedir.

BUCEF PLUS toz içeren saşe içeriği bir bardak içme suyunda çözülerek oral yoldan bekletilmeden içilmelidir veya su yerine yiyeceklere karıştırılarak da alınabilir.

Çocuklar ve ergenlerde (6 ay-12 yaş) günde bir kere 9 mg/kg seftibuten (maksimum günlük doz 400 mg) alınması önerilmektedir.

| Seftibuten toz içeren saşe pediatrik doz rejimi | |
|--|---|
| Çocuğun kilosu | BUCEF PLUS toz içeren saşe |
| 10 kg | Günde bir kere 1 adet 90 mg/62.5 mg BUCEF PLUS toz içeren saşe |
| 20 kg | Günde bir kere 1 adet 180 mg/62.5 mg BUCEF PLUS toz içeren saşe |
| 40 kg | Günde bir kere 2 adet 180 mg/62.5 mg BUCEF PLUS toz içeren saşe |

45 kg'dan daha ağır olan çocuklara maksimum doz olan 400 mg verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olanlarda özellikle kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın altında olan veya hemodiyaliz alanlarda seftibuten dozunun ayarlanması gerekebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanması önerilen dozlar aşağıdaki tabloda verilmiştir:

| Kreatinin klerensi (ml/dk) | Önerilen doz rejimi |
|-----------------------------------|---|
| >50 | 24 saatte bir 9 mg/kg veya 400 mg (normal doz rejimi) |
| 30-49 | 24 saatte bir 4,5 mg/kg veya 200 mg |
| 5-29 | 24 saatte bir 2,25 mg/kg veya 100 mg |

Seftibuten hızla diyalize uğrar. Diyaliz hastaları dikkatle izlenmelidir. Haftada 2-3 kere hemodiyaliz yapılan hastalarda, tek doz 400 mg veya tek doz 9 mg/kg (maksimum 400 mg) seftibuten her hemodiyaliz seansının sonunda oral yoldan uygulanabilir.

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

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

Pediyatrik hastalarda kreatinin klerensi aşağıdaki formülden yararlanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Clcr} = K \times \frac{\text{Vücut ağırlığı veya uzunluğu}}{\text{serum kreatinin değeri (mg/dl)}}$$

Bir yaş üstü pediyatrik hastalarda K= 0,55 ve bir yaş ve altındaki bebeklerde K= 0,45'dir.

Karaciğer yetmezliği:

Klinik veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için yetişkinlere uygulanan dozlar uygulanabilir. Bununla birlikte bu hastalar özellikle de böbrek fonksiyonları açısından yakından takip edilmelidir ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Seftibutenin altı (6) aylıktan küçük bebeklerde güvenlik ve etkinliğine dair veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BUCEF PLUS, seftibutene, diğer sefalosporin grubu antibiyotiklere, klavulanik aside ya da ilacın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BUCEF PLUS tedavisi uygulanmadan önce, hastanın daha önceden BUCEF PLUS'a, sefalosporinlere, penisilinlere ve diğer ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı belirlenmelidir. Beta-laktam antibiyotikler arasında çapraz duyarlılık olduğu kesinlikle kanıtlandığından ve penisiline duyarlı hastaların %10'unda bu durum görülebildiğinden penisiline duyarlı kişilere dikkatle uygulanmalıdır. Eğer BUCEF PLUS'a karşı alerjik reaksiyon gelişirse, ilaç kullanımı derhal bırakılmalıdır. Ciddi akut hipersensitivite reaksiyonlarında epinefrin tedavisi ve klinik açıdan endike olduğunda oksijen, intravenöz yoldan sıvı, intravenöz yoldan antihistamin,

kortikosteroid, presör amin uygulaması ve hava yolunun açık tutulması gibi acil tıbbi müdahale gerekebilir.

Seftibuten dahil pek çok antibakteriyel ilaçla psödomembranöz kolit gelişebildiği tespit edilmiş ve hayati tehlike oluşturabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle antibakteriyel ilaç kullanımı sırasında veya sonrasında diyare görülen hastalarda psödomembranöz kolit olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Antibakteriyel ilaç tedavisi kolondaki normal floranın değişmesine neden olur ve *Clostridium* cinsi bakterilerin aşırı üremesine yol açabilir. Yapılan çalışmalarda *Clostridium difficile* tarafından üretilen bir toksinin antibiyotik ilişkili kolitin başlıca nedeni olduğunu göstermektedir.

Psödomembranöz kolit tanısı konulduktan sonra uygun terapötik tedbirler alınmalıdır. Hafif psödomembranöz kolit vakalarında genellikle sadece ilacın kesilmesi yeteli olur. Orta dereceli-şiddetli vakalarda sıvı, elektrolit ve protein takviyesi ve *Clostridium difficile* suşlarına karşı etkili bir antibakteriyel ilaç ile tedavi düşünülmelidir.

Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi uzun süreli tedavi duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilir. Hastanın dikkatle incelenmesi önemlidir. Tedavi sırasında süperinfeksiyon gelişmesi halinde uygun önlemler alınmalıdır.

Seftibuten gastrointestinal hastalık, özellikle de kolit öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir.

Tüm beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, özellikle uzun süreli tedavilerde nötropeni ve daha nadir olarak agranülositoz gelişebilir. Bu sebeple, 10 günden uzun süren tedavilerde kan sayımları izlenmelidir ve nötropeni gelişmesi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.

Şeker uyarısı

BUCEF PLUS 180 mg/62.5 mg toz içeren saşenin her dozunda 1878.05 mg şeker bulunmaktadır. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu veya sükröz izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı

BUCEF PLUS 180 mg/62.5 mg toz içeren saşe her dozunda 0,15 mmol (3.47 mg) sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Teofilin ile yapılan etkileşim çalışmasında 12 sağlıklı erkek gönüllüye 6 gün boyunca günde iki kere 200 mg seftibuten verilmiştir. Altıncı günde seftibutenin sabah dozu ile birlikte her gönüllüye intravenöz yoldan tek teofilin infüzyonu (4 mg/kg) yapılmıştır. Teofilinin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği görülmüştür. Oral yoldan alınan teofilinin farmakokinetik özellikleri üzerine seftibutenin etkisi araştırılmamıştır.

Gastrik pH'nın seftibutenin biyoyararlanımı üzerine etkileri 18 sağlıklı gönüllüde yürütülen çalışmada araştırılmıştır. Her gönüllüye bir adet 400 mg seftibuten verilmiştir. Tek doz sıvı antasid uygulamasının seftibutenin Cmaks veya EAA değerlerini etkilemediği, bununla birlikte üç gün boyunca 12 saatte bir 150 mg ranitidin uygulamasının seftibutenin Cmaks'ını %23, EAA değerini %16 oranında arttırdığı görülmüştür. Bu artışların klinik anlamı bilinmemektedir.

Seftibutenin kimyasal veya laboratuvar testleriyle etkileşime girdiğine dair bir bulgu yoktur. Diğer sefalosporinlerle tedavi sırasında direkt Coombs' testinde yalancı pozitiflik bildirilmiştir. Bu nedenle Coombs' testindeki pozitifliğin ilaçtan kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Sağlıklı gönüllülerden alınan kırmızı kan hücreleri kullanılarak yapılan deneyde seftibutenin 40 µg/ml'ye kadar olan dozlarında in vitro ortamda direkt Coombs' testinde pozitif reaksiyon saptanmadığı gösterilmiştir.

Besinler seftibutenin biyoyararlanımını etkilemektedir. Yirmi altı sağlıklı yetişkin erkek gönüllüye bir gece aç bırakıldıktan sonra veya standart bir kahvaltının hemen ardından 400 mg seftibuten kapsül verilmiştir. Besinlerin Cmaks değerine ulaşma zamanını 1.75 saat geciktirdiği, Cmaks değerini %18 oranında azalttığı ve emilim derecesini (EAA) %8 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Besinlerin seftibuten oral süspansiyonun biyoyararlanımına etkisi 18 sağlıklı erkek gönüllüde araştırılmıştır. Gönüllülere bir gece aç bırakıldıktan sonra veya standart bir kahvaltının hemen ardından 400 mg seftibuten oral süspansiyon verilmiştir. Seftibuten oral süspansiyon yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltı ile birlikte verildiğinde Cmaks'ta %26 ve EAA değerinde %17 oranında azalma, yağsız düşük kalorili bir kahvaltı ile verildiğinde ise Cmaks'ta %17 ve EAA değerinde %12 oranında azalma saptanmıştır.

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

Sefalosporinler oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle hormonal olmayan ek bir kontraseptif yöntem uygulanması tavsiye edilir.

Sefalosporinler ve kumarin antikoagülanların birlikte kullanımında izole vakalarda kanama ile beraber ya da kanama olmaksızın protrombin zamanında uzama bildirilmiştir. Bu gibi vakalarda pıhtılaşma parametreleri izlenmelidir.

Bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin sefalosporin grubundan bir başka antibiyotiğin biyoyararlığını %70 oranına kadar artırabildiği bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Bu kategorideki ilaçlar hayvan deneyleri ve gebelerde yapılan kontrollü çapraz çalışmalarda risk olasılığı doğrulanmamış ilaçlardır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

BUCEF PLUS'ın çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda tetrojenik veya fetüs üzerine zararlı etki görülmemiştir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalara dayanarak insanlarda oluşacak yanıt her zaman iyi tahmin edilemeyebilir, bu nedenle BUCEF PLUS gebelik döneminde sadece açıkça gerekliyse kullanılmalıdır.

Seftibutenin doğum sırasında kullanımıyla ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Doğum sırasında hem anne hem de fetüs için risk/yarar oranına bakılarak kullanılmalıdır

Laktasyon dönemi

Seftibutenin (önerilen dozlarda) insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden emziren annelere seftibuten verilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

BUCEF PLUS'ın insanlarda üreme yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında herhangi bir istenmeyen etki oluşmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı becerisi üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar sıklığa göre aşağıda listelenmiştir.

Sıklıklar şöyle tanımlanmıştır:

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).

Yetişkinlere günde bir kere 400 mg seftibuten kapsül verilerek yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar sıklığa göre aşağıda listelenmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, dispepsi, karın ağrısı, kusma

Yaygın olmayan: Konstipasyon, ağız kuruluğu, dışkı tutamama, midede gaz, moniliyaz, geğirme, tat alma bozukluğu,

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi, somnolans

Genitoüriner sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, vajinit

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Halsizlik

Deri ve deri altı dokusunun hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, döküntü

Solunum yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dispne, burun tıkanıklığı

Laboratuvar tetkikleri

Yaygın: Eozinofili, kan üre azotunda (BUN) artış, hemoglobinemi, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artma, bilirubin düzeyinde artma.

Yaygın olmayan: Alkalın fosfataz düzeyinde artma, kreatinin düzeyinde artma, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artma, lökopeni, platalet düzeyinde artma veya azalma.

Çocuk hastalara (<12 yaş) 10 gün boyunca günde bir kere 9 mg/kg (maksimum günlük doz 400 mg) seftibuten oral süspansiyon verilerek yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar sıklığa göre aşağıda listelenmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, karın ağrısı, kusma, dışkı tutamama,

Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi

Psikiyatrik hastalıklar/Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, ajitasyon, hiperkinezi, iritabilite, insomnia

Üriner sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Halsizlik, rigor, ateş, dehidrasyon

Deri ve deri altı dokusunun hastalıkları

Yaygın olmayan: Ürtiker, kaşıntı, döküntü, pişik

Laboratuvar tetkikleri

Yaygın: Eozinofili, kan üre azotunda (BUN) artış, hemoglobinemi, platalet düzeyinde artma.

Yaygın olmayan: Alkalın fosfataz düzeyinde artma, kreatinin düzeyinde artma, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artma, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artma, bilirubin düzeyinde artma.

Pazarlama sonrası veriler

Tüm dünyada pazarlama sonrası yapılan sürveyansta şu advers olayla bildirilmiştir: afazi, sarılık, melena (dışkıda kan), psikoz, serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, stridor, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz.

Sefalosporin sınıfı ilaçlar ile oluşabilecek istenmeyen etkiler

Seftibuten kapsül ile tedavi edilen hastalarda görülen, yukarıda listelenen advers reaksiyonlara ek olarak aşağıda sefalosporin sınıfı antibiyotiklerle bildirilen advers olaylar ve laboratuvar tetkiklerinde görülen değişimler yer almaktadır:

Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, ilaç kullanımıyla ortaya çıkan ateş, Stevens-Johnson sendromu, renal fonksiyon bozukluğu, nefropati, hepatik kolestaz, aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraj, idrar glukoz testinde yalancı pozitiflik, nötropeni, pansitopeni, agranülositoz, ve psödomembranoz kolit (semptomlar antibiyotik tedavisi sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir) (bakınız bölüm 4.4. özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bazı sefalosporinlerin nöbetleri tetiklediği (özellikle böbrek yetmezliği alan ve dozun azaltılmadığı hastalarda) belirtilmiştir. İlaç kullanımıyla ilişkili nöbet görüldüğü takdirde, ilaç kesilmelidir. Klinik açıdan gerekli görüldüğünde antikonvülsan tedavisi uygulanabilir.

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

Sefalosporin antibiyotiklerle doz aşımı konvülsiyona yol açan serebral iritasyona neden olabilir. Seftibuten hızla diyalize uğrar ve önemli bir miktarı (plazma konsantrasyonunun %65'i) tek bir hemodiyaliz seansı ile dolaşımdan kaldırılabilir. Seftibutenin periton diyaliziyle uzaklaştırılmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 3. kuşak sefalosporin

ATC Kodu: J01DD14

Etki mekanizması

BUCEF PLUS oral yoldan kullanılan yarı sentetik bir antibiyotik olan seftibuten içermektedir. Seftibuten bakteriyel hücre duvarında bulunan hedef proteinlerine bağlanıp hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Seftibuten plazmit aracılı birçok beta-

laktamaza dirençlidir fakat *Bacteroides*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella* ve *Serratia* cinsi bakteriler gibi mikroorganizmaların ürettiği kromozomal sefalosporinazlara duyarlıdır. Diğer beta-laktam ilaçlar gibi seftibuten beta-laktamlara dirençli suşlara karşı (permeabilite veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşlarındaki gibi penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler gibi genel mekanizmalar sebebiyle) kullanılmamalıdır.

Klavulanik asit, sefolosporin ve penisilinlere dirençli mikroorganizmalarda sıklıkla karşılaşılan geniş spektrumdaki beta-laktamaz enzimlerini inaktive etmektedir. Klavulanik asit özellikle direnç gelişiminde etkili olan plazmid aracılı beta-laktamazlara karşı iyi bir aktiviteye sahiptir. Klavulanik asidin BUCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, seftibütene beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve seftibütene etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Mikrobiyolojisi:

İn vitro deneylerde ve klinik enfeksiyonlarda seftibutenin aşağıda listelenen mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı etkili olduğu gösterilmiştir:

Aerobik Gram pozitif mikroorganizmalar:

Streptococcus pneumoniae (sadece penisiline duyarlı suşları)

Streptococcus pyogenes

Aerobik Gram negatif mikroorganizmalar:

Haemophilus influenzae (beta laktamaz enzimi üreten suşlar dahil)

Moraxella catarrhalis (beta laktamaz enzimi üreten suşlar dahil)

Seftibuten *Acinetobacter*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Flavobacterium*, *Hafnia*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* (*S. pneumoniae* ve *S. pyogenes* hariç) cinsi bakterilere karşı in vitro ortamda etkisizdir. Buna ek olarak çoğu *Bacteroides* suşu dahil birçok anaerob mikroorganizmaya karşı in vitro ortamda etkinliği düşüktür.

Klinik çalışmalar

Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

Seftibutenin kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi (KBABA) tedavisindeki etkinliği üç klinik çalışmada incelenmiştir. Genel olarak, KBABA semptomlarını gösteren, klinik örnekten yapılan Gram boyamada polimorf nüveli lökositlerin (PNL) baskın olduğu ve az sayıda epitel hücrelerinin bulunduğu belirlenen ve tedavinin yaklaşık 1-2 hafta sonrasında klinik açıdan değerlendirilen hastalarda seftibutenin karşılaştırılan ilaçlarla eşit etkinlikte olduğu görülmüştür. Spesifik patojenlerin eradikasyon oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Kronik Bronşitin Akut Bakteriyel Alevlenmesi Tedavisinde Bakteriyolojik Sonuç

| Patojen | Bakteriyel Eradikasyon Oranı | |
|---------------------------------|------------------------------|-------------|
| | Seftibuten 400 mg ×1/gün | Kontrol |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 45/62 (%73) | 26/36 (%72) |
| <i>H. parainfluenzae</i> | 10/10 | 4/6 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 33/46 (%72) | 32/34 (%94) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 23/35 (%66) | 14/20 (%70) |

Akut bakteriyel orta kulak iltihabı

Seftibutenin akut bakteriyel orta kulak iltihabı tedavisindeki etkinliği dört klinik çalışmada incelenmiştir. Genel olarak, akut bakteriyel orta kulak iltihabı semptomları gösteren ve tedavinin yaklaşık 1-2 hafta sonrasında klinik açıdan değerlendirilen hastalarda seftibutenin karşılaştırılan ilaçlarla eşit etkinlikte olduğu görülmüştür. Spesifik patojenlerin eradikasyon oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Akut Orta Kulak İltihabı Tedavisinde Bakteriyolojik Sonuç

| Patojen | Bakteriyel Eradikasyon Oranı | |
|---------------------------------|------------------------------|-------------|
| | Seftibuten 400 mg ×1/gün | Kontrol |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 56/67 (%81) | 29/38 (%76) |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 20/26 (%77) | 13/17 (%77) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 68/105 (%65) | 35/40 (%88) |

Not: Her ne kadar klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş akut orta kulak iltihabında ampirik olarak seftibutenin kullanılması karşılaştırılan ilaçlar ile eş değer etkinlikte bulunmuşsa da *S. pneumoniae* suşlarına karşı etkinliğinin kontrolden %23 oranında daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle seftibuten sadece önceden *S. pneumoniae*'e karşı yeterli antimikrobiyal tedavi uygulanması halinde ampirik olarak verilmelidir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan verildiğinde seftibuten hızla absorbe olur. Tek doz 400 mg seftibuten kapsülün 12 sağlıklı erkek gönüllüye (20-39 yaş arası) ve tek doz 9mg/kg seftibuten 32 çocuk hastaya

verildiğinde plazma konsantrasyonları ve farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Yedi gün boyunca günde bir kere seftibuten verilmesiyle yedinci günde ortalama C_{maks} değeri $17,9\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Seftibutenin kararlı durumda plazma birikim oranı yaklaşık %20'dir.

| Parametre | Tek doz 400 mg seftibuten uygulanan sağlık gönüllülerde (n=12) ölçülen değer (\pm SS) | Tek doz 9mg/kg seftibuten uygulanan çocuk hastalarda (n=32) ölçülen değer (\pm SS) |
|--|--|---|
| Ortalama plazma konsantrasyonu, $\mu\text{g/ml}$ | | |
| 1,0 sa | 6,1 (5,1) | 9,3 (6,3) |
| 1,5 sa | 9,9 (5,9) | 8,6 (4,4) |
| 2,0 sa | 11,3 (5,2) | 11,2 (4,6) |
| 3,0 sa | 13,3 (3,0) | 9,0 (3,4) |
| 4,0 sa | 11,2 (2,9) | 6,6 (3,1) |
| 6,0 sa | 5,8 (1,6) | 3,8 (2,5) |
| 8,0 sa | 3,2 (1,0) | 1,6 (1,3) |
| 12,0 sa | 1,1 (0,4) | 0,5 (0,4) |
| C_{maks} , $\mu\text{g/ml}$ | 15,0 (3,3) | 13,4 (4,9) |
| T_{maks} , sa | 2,6 (0,9) | 2,0 (1,0) |
| EAA, $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ | 73,7 (16,0) | 56,0 (16,9) |
| $t_{1/2}$, sa | 2,4 (0,2) | 2,0 (0,6) |
| Total vücut klerensi (Cl/F), ml/dk/kg | 1,3 (0,3) | 2,9 (0,7) |

Klavulanik asit oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe olur. Klavulanik asit %75 biyoyararlanım oranına sahiptir. Yapılan çalışmalarda klavulanik asidin yemek başlangıcında alınmasının absorpsiyonunu önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. Yetişkinlerde oral yoldan 125 mg klavulanik asit verilmesinin ardından klavulanik asidin 50-60 dakika sonra maksimum serum konsantrasyonuna (3-5 mg/l) eriştiği tespit edilmiştir.

Dağılım ve proteinlere bağlanma:

Altı yetişkin gönüllüye seftibuten kapsül verildiğinde dağılım hacminin (V/F) $0,21 \text{ l/kg}$ ($\pm 1 \text{ SS} = 0,03 \text{ l/kg}$) olduğu belirlenmiştir. Otuz iki çocuk hastaya aç karnına seftibuten oral süspansiyon verildiğinde dağılım hacminin (V/F) $0,5 \text{ l/kg}$ ($\pm 1 \text{ SS} = 0,2 \text{ l/kg}$) olduğu saptanmıştır.

Seftibuten plazma proteinlerine %65 oranında bağlanır. Proteinlere bağlanma seftibutenin plazma konsantrasyonlarından bağımsızdır.

Klavulanik asit'in proteinlere bağlanma oranı ise %22-30'dur. Klavulanik asit akciğerler, idrar, plöral ve peritoniyal sıvılar içinde dağılırlar.

Biyotransformasyon:

Radyoaktif işaretli seftibutenin altı sağlıklı erkek gönüllüye verilmesiyle yapılan çalışmada *cis*-seftibutenin hem plazma hem de idrarda baskın bileşen olduğu gösterilmiştir. Seftibutenin yaklaşık %10'u *trans* izomerine dönüştürülür. *Trans* izomerinin antimikrobiyal etkisi *cis* izomerinin yaklaşık 1/8'i kadardır.

Klavulanik asit geniş ölçüde metabolize edilir, ancak mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Klavulanik asid insanda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asid ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.

Eliminasyon:

Seftibuten idrarla atılır, radyoaktif işaretli ilacın %95'i idrar veya dışkıdan elde edilmiştir. Altı sağlıklı erkek gönüllüde 24 saat içerisinde uygulanan dozun yaklaşık %56'sının idrardan ve %39'u dışkıdan elde edilmiştir. Renal atılım eliminasyonda önemli bir yol olduğundan böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve hemodiyaliz alan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Klavulanik asit glomerular filtrasyona uğrayarak idrarla atılır. Renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda ilacın plazma yarı ömrü bozukluğun derecesine bağlı olarak uzar. Bu gibi hastalarda dozun hastanın durumuna göre ayarlanması gerekir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tek doz 200 mg ve 400 mg seftibuten kapsül ve 4,5 mg/kg ve 9 mg/kg seftibuten oral süspansiyon verildiğinde seftibutenin plazma konsantrasyonunun doz ile orantılı olduğu belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Seftibutenin farmakokinetik özellikleri yaşlı (≥ 65 yaş) kadın ve erkekte araştırılmıştır. Her gönüllüye 3½ gün boyunca günde iki kere 200 mg seftibuten kapsül verilmiştir. Ortalama C_{maks} değeri ilk dozun ardından 12.9 (2.1) $\mu\text{g/ml}$ iken 3½ gün sonunda 17.5 (3.7) $\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlenmiş ve karalı durumda plazma birikiminin %40 olduğu saptanmıştır. Bu gönüllülerin böbrek fonksiyonlarına ilişkin bilgi bulunmadığından bu bulguların yaşlı hastalarda seftibuten kapsül kullanılmasındaki önemi bilinmemektedir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği:

Seftibutenin farmakokinetik özellikleri böbrek fonksiyon bozukluğu olan yetişkin hastalarda araştırılmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi ile orantılı olarak seftibutenin plazma yarı ömrünün uzadığı ve total klerensinin (Cl/F) düştüğü görülmüştür. Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 5-29 ml/dk) olan altı hastada, yarılanma ömrünün 13.4 saate yükseldiği ve Cl/F'nin 16 ml/dk'ya düştüğü gözlenmiştir. Fonksiyonel olarak anefrik 6 hastada ise (kreatinin klerensi <5 ml/dk) yarılanma ömrünün 22.3 saate yükseldiği ve Cl/F'nin 11 ml/dk'ya düştüğü saptanmıştır (sağlıklı gönüllülere kıyasla 7-8 kat fark). Hemodiyaliz ile ilacın %65'i kandan 2-4 saatte uzaklaştırıldığı belirlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Veri mevcut değil.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Seftibutenin karsinojenik potansiyelinin değerlendirilmesi için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. İnsan lenfositlerinde in vitro kromozom deneyi, farelerin kemik iliği hücrelerinde in vivo kromozom deneyi, Çin Hamsteri Over (CHO) hücreleri hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) lokusunda nokta mutasyon deneyi ve bakteriyel geri nokta mutasyon testinde (Ames) mutajenik etki görülmemiştir. Ratlara günde 2000 mg/kg'a (mg/m²/gün'e göre hesaplandığında insan dozunun yaklaşık 43 katı) kadar dozlarda oral yoldan seftibuten verilmesiyle doğurganlıkta azalma görülmemiştir.

Gebe ratlarda 400 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (mg/m²/gün'e göre insanlara uygulanan dozun yaklaşık 8.6 katı) uygulandığında seftibutenin teratojenik olmadığı görülmüştür. Gebe tavşanlara 40 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (mg/m²/gün'e göre insanlara uygulanan dozun yaklaşık 1.5 katı) seftibuten uygulandığında teratojenik etki ve fetus üzerine zararlı etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Şeker

Sitrik Asit

Trisodyum Sitrata

Sodyum Benzoat (E211)

Ksantan Zambkı

Çilek Aroması

Krem Karamel Aroması

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 toz içeren saşede, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 482 24 78

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

228/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-