

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

WİNCEF PLUS 400 mg/125 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 400 mg seftibutene eşdeğer 435,08 mg seftibuten dihidrat ve 125 mg klavulanik aside eş değer miktarda 297,88 mg potasyum klavulanat-avicele karışımı içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz DC	101,84 mg
Kroskarmelloz sodyum	20,00 mg
Sodyum bikarbonat	20,00 mg
Disodyum hidrojen fosfat	50,00 mg
Lesitin (soya)(E322)	0,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

WİNCEF PLUS duyarlı mikroorganizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

Üst solunum yolu enfeksiyonları: Çocuk ve/veya yetişkinlerde farenjit, tonsilit, sinüzit, kızıl, çocuklarda otitis media.

Alt solunum yolları enfeksiyonları: Yetişkinlerde akut bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmeleri ve oral tedavi görmesi uygun olan hastalarda akut pnömoni.

Üriner sistem enfeksiyonları: Yetişkin ve çocuklarda akut ve kronik piyelit, sistopiyelit, sistit, uretrit.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Diğer oral antibiyotiklerle olduğu gibi, tedavi süresi genellikle beş ila on gün arasında değişebilmektedir. *Streptococcus pyogenes*'e bağlı enfeksiyonların tedavisi için WİNCEF PLUS'ın terapötik dozu en az 10 gün süreyle alınmalıdır.

Yetişkinlerde önerilen WİNCEF PLUS dozu günde 400 mg/125 mg'dır. Aşağıdaki endikasyonların tedavisi için günde bir defa 400 mg/125 mg dozajında verilebilir: akut bakteriyel sinüzit, akut bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmeleri ve komplike olan ve olmayan idrar yolu enfeksiyonları.

Toplumdan edinilmiş pnömoni tedavisi için oral tedavinin uygun olduğu hastalarda, önerilen dozaj 12 saatte bir 200 mg/62,5 mg'dır.

Tonsillit ile birlikte olan ve olmayan farenjit, efüzyonlu akut otitis media ve komplike olan ve olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için günde tek doz uygulanabilir.

45 kg'dan daha ağır ve 10 yaşından büyük çocuklarda erişkin dozu önerilmektedir.

Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler bir miktar su ile alınmalıdır.

Emilimi arttırmak için yemek başlangıcında alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Erişkin hastalar: Kreatinin klerensi değerleri 50 mL/dak'nın altına inmedikçe, WİNCEF PLUS'ın farmakokinetikleri doz ayarlamasını gerektirecek seviyede etkilenmemektedir. Bu hastalarda doz ayarlaması için talimatlar tabloda verilmektedir.

Tablo 1: Böbrek Yetmezliği Bulunan Erişkin Hastalarda WİNCEF PLUS Dozunun Ayarlanması

Kreatinin Klerensi mL/dak.	≥ 50	30-49	5-29
Her 24 saat için			
WİNCEF PLUS Dozu	400mg/125mg	200mg/62,5mg	100 mg/31,25mg

Eğer doz sıklığında ayarlama yapılması tercih edilirse, WİNCEF PLUS'ın 400 mg/125 mg'lık dozu kreatinin klerensi 30-49 mL/dak olan hastaya her 48 saatte bir (iki günde bir) uygulanabilir ve eğer kreatinin klerensi 5-29 mL/dak ise her 96 saatte bir (4 günde bir) uygulanabilir.

Haftada iki ya da üç kez hemodiyalize giren hastalarda, her hemodiyaliz seansının sonunda tek doz 400 mg/125 mg WİNCEF PLUS uygulanabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 45 kg'ın üzerinde olan veya 10 yaşından büyük çocuklarda erişkin dozu (400 mg/125 mg) kullanılır. 6 ay ve üzeri çocuklarda seftibuten dozu 9 mg/kg/gün (maksimum günlük 400 mg seftibuten) olacak şekilde WİNCEF PLUS süspansiyon kullanılması önerilir.

Geriatrik popülasyon:

Bu yaş grubundaki hastalarda normal erişkin doz tavsiyelerine uyulur.

4.3 Kontrendikasyonlar

WİNCEF PLUS sefalosporinlere, klavulanik aside veya bileşimindeki herhangi bir maddeye alerjik olanlarda kontrendikedir.

WİNCEF PLUS soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve aynı zamanda diyalize giren hastalarda WİNCEF PLUS dozunun ayarlanması gerekebilir. WİNCEF PLUS diyaliz yoluyla kolayca uzaklaştırılabilir. Diyaliz hastaları dikkatle izlenmeli ve bu hastalara WİNCEF PLUS, diyalizin hemen sonrasında verilmelidir.

WİNCEF PLUS, öyküsünde komplike gastrointestinal hastalık, özellikle kronik koliti bulunan hastalara dikkatle reçete edilmelidir.

Sefalosporin antibiyotikler, penisilinlere karşı alerjisi olduğu bilinen ya da bundan kuşkulanan hastalara son derecede büyük bir dikkatle uygulanmalıdır. Penisiline karşı alerjisi olduğu bilinen hastaların yaklaşık %5'i, sefalosporinlere karşı çapraz reaktivite gösterirler. Hem penisilin hem de sefalosporin alan bireylerde de ciddi akut hipersensitivite reaksiyonları (anaflaksi) bildirilmiştir ve anaflaksi ile birlikte çapraz hiperreaktivite oluşabileceği bilinmektedir. Eğer, WİNCEF PLUS'a karşı bir alerjik reaksiyon gelişir ise, uygulamaya son verilir ve uygun tedaviler başlatılır. Şiddetli anaflaksi, klinik olarak belirtildiği şekilde, uygun bir acil tedaviyi gerektirir.

WİNCEF PLUS ve diğer geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi sırasında, intestinal florada oluşan değişiklikler, antibiyotiklere bağlı diyare ile sonuçlanabilir; ayrıca *Clostridium difficile*

toksinine bağlı olarak psödomembranöz kolit gelişebilir. İlgili antibiyotik ile tedavi esnasında ya da tedaviden sonra hastalarda, dehidratasyon ile birlikte ya da dehidratasyon bulunmaksızın, orta ile şiddetli derecede ya da yaşamı tehdit edici diyare oluşabilir. WİNCEF PLUS veya herhangi bir geniş spektrumlu antibiyotik alan ve inatçı diyaresi olan her hangi bir hastada, bu tanıyı göz önünde bulundurmak önemlidir.

Sodyum uyarısı:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; bu dozda herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Laktoz uyarısı:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Seftibutenin altı aydan daha küçük bebeklerdeki etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yüksek doz alüminyum magnezyum hidroksit antiasiti, ranitidin ve tek doz intravenöz teofilin ile seftibutenin etkileşimlerine ait çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre belirgin bir ilaç etkileşimi oluşmamıştır. WİNCEF PLUS'ın oral yoldan uygulanan teofilinin plazma düzeyleri ve farmakokinetiği üzerine etkileri bilinmemektedir.

Seyrek olarak seftibuten dahil sefalosporinler, özellikle önceden oral antikoagülan tedavisi stabilize hastalarda protrombin aktivitesini azaltarak protrombin zamanının uzamasına neden olabilir. Belirtildiği şekilde ekzojen Vitamin K uygulanan ve risk altındaki hastalarda protrombin zamanı veya Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) izlenmelidir.

Bugüne kadar herhangi bir anlamlı ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. WİNCEF PLUS ile hiçbir bilinen kimyasal ya da laboratuvar testi etkileşimi kaydedilmemiştir. Diğer sefalosporinlerin kullanımı sırasında, yalancı pozitif direkt Coombs testi bildirilmiştir. Ancak seftibutenin direkt Coombs *in vitro* reaksiyonlara yol açıp açmadığının incelenmesi için sağlıklı insanlardan alınan kırmızı küreler ile yapılan testlerin sonuçları, 40 mcg/mL gibi yüksek konsantrasyonlarda bile, hiçbir pozitif reaksiyon göstermemiştir.

Birlikte alınan yemekler seftibutenin etkinliği ile etkileşime geçmemektedir. Klavulanik asidin emilimi yemek başlangıcında uygulandığında artar

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Seftibuten/klavulanik asit için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar seftibuten ve klavulanik asidin, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemiştir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren annelerde seftibutenin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Klavulanik asit anne sütüne geçer. Klavulanik asidin anne sütü alan süt çocukları üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur. WİNCEF PLUS emzirme döneminde sadece tedaviyi uygulayan hekimin fayda/risk değerlendirmesinden sonra kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, seftibutenin gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Klavulanik asit ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Seftibuten ile yaklaşık 3000 hastada yapılan klinik çalışmalara göre, en fazla sıklıkta bildirilen advers olaylar bulantı ($\leq\%3$), diyare ($\%3$) ve baş ağrısıdır ($\%2$).

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 ve enfestasyonlar:

Seyrek: Orta ila şiddetli diyare ile ilişkilendirilen *Clostridium difficile* üremesi.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Hemoglobinde düşme, lökopeni, eozinofili ve trombositoz

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Konvülsiyonlar

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Dispepsi, gastrit, kusma, abdominal ağrı

Hepatobilyer sistem hastalıkları:

Seyrek: AST (SGOT), ALT (SGPT) ve LDH'da geçici yükselmeler

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Seftibutenin piyasaya verilmesini takiben, sefalosporin sınıfı antibiyotikler için aşağıdaki advers reaksiyonlar ve laboratuvar testi değişimleri bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Süperenfeksiyon.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Anafeksi, bronkospazm, dispne, döküntü, ürtiker, ışığa karşı duyarlılık, kaşıntı, anjiyonörotik ödem, Stevens-Johnson sendromu, eritem multiforme, toksik epidermal nekroliz gibi alerjik reaksiyonlar.

Gastrointestinal hastalıklar:

Şiddetli diyare, psödomembranöz kolit dahil antibiyotiklerle ilişkilendirilen kolit.

Anormal laboratuvar test sonuçları:

Protrombin zamanı/ INR uzaması. Sefalosporin sınıfı antibiyotikler ile aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji, böbrek yetmezliği, toksik nefropati, bilirubin yükselmesi, pozitif direkt Coombs testi, glikozüri, ketonüri, pansitopeni, nötropeni ve agranulositoz bildirilmiştir ve bunlar WINCEF PLUS ile de oluşabilir.

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

Seftibutenin kazara yüksek dozda alınması nedeniyle herhangi bir zehirlenme belirtisi görülmemiştir. Spesifik antidotu olmadığından, gerekirse mide lavajı uygulanır. Hemodiyaliz sonucu önemli miktarda WİNCEF PLUS vücuttan uzaklaştırılabilir. Periton diyaliz ile vücuttan etkili bir şekilde uzaklaştırıldığı tespit edilmemiştir.

Günde 2 gram'a kadar tek doz seftibuten alan sağlıklı erişkin gönüllülerde, ciddi bir yan etki görülmemiştir ve tüm klinik ve laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde kalmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer Beta-Laktam Antibakteriyeller

ATC Kodu: J01D

Tanım

Seftibuten dihidrat, oral uygulama için yarı-sentetik, üçüncü kuşak sefalosporin antibiyotiktir.

Kimyasal formülü: (+)-(6R,7R)-7[(z)-2-(2-amino-4-tiyazolil)-4-karboksikrotonamid]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ene-2-karboksilikasit,dihidrat. Molekül ağırlığı = 446,43.

Klavulanik asit beta-laktamaz enzimine duyarlı penisilinleri beta-laktam halkasının enzimatik hidrolizine karşı koruyan penisilinlere yapısal olarak benzer bir beta-laktamdır.

Kimyasal formülü: (3-(2-hidroksietildien)-7okso-4-oksa-1-azabisiklo[3.2.0] heptan-2-karboksilik asit. Molekül ağırlığı = 199,161.

Etki mekanizması

Mikrobiyoloji:

Diğer birçok beta-laktam antibiyotiklerle olduğu gibi, seftibutenin bakteriyel aktivitesi, bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonu sonucunda oluşur. Kimyasal yapısından dolayı, seftibuten beta-laktamlara karşı yüksek oranda dayanıklıdır. Penisilinler veya diğer sefalosporinlere dayanıklı olan pek çok beta-laktamaz-üreten mikroorganizma, seftibuten tarafından inhibe edilebilir.

Seftibuten, sefalosporinazlar ve plazmid kaynaklı penisilinazlara yüksek oranda dayanıklıdır. Ancak *Citrobacter*, *Enterobacter* ve *Bacteroides* gibi bazı organizmaların kromozom aracılı bazı sefalosporinazlarına karşı dayanıklı değildir. Seftibuten, diğer beta-laktam ajanlarda olduğu gibi, geçirgenlik veya penisilin bağlayan proteinler (PBP) gibi genel mekanizmalarından dolayı (Örneğin *S. pneumoniae*) beta-laktamlara dirençli suşlarda kullanılmamalıdır. Seftibuten, *E. coli*'de hücre duvarının PBP-3 (penisilin bağlayan protein) bölümüne bağlanır. Minimum inhibitör konsantrasyonunun 1/4-1/2'sinisağlayan dozlarda,

bakterinin filamentöz formlarına, minimum inhibitör konsantrasyonunun iki katını sağlayan dozlarda ise bakteriyel lizise yol açar.

Ampisiline duyarlı ve dirençli *E. coli* için minimum bakterisit konsantrasyonu, yaklaşık olarak minimum inhibitör konsantrasyonuna (MİK) eşittir.

Seftibuten, aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* olarak ve klinik enfeksiyonlarda aktivite göstermiştir: Gram-pozitif mikroorganizmalar: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (penisiline dirençli suşlar dışında); Gram-negatif mikroorganizmalar: *Haemophilus influenzae* (beta laktamaz pozitif ve negatif suşlar); *Haemophilus parainfluenzae* (beta laktamaz pozitif ve negatif); *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (çoğunluğu beta laktamaz pozitif); *Escherichia coli*; *Klebsiella* spp. (*K.pneumoniae* ve *K. oxytoca* dahil); indol-pozitif *Proteus* (*P. vulgaris* dahil) ve diğer *Proteae* türleri, *Providencia*; *P. mirabilis*; *Enterobacter* spp. (*E. cloacae* ve *E. aerogenes* dahil); *Salmonella* spp.; *Shigella* spp.

Seftibuten aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı *in vitro* aktivite göstermiştir; ancak klinik etkinlik bilinmemektedir: Gram-pozitif mikroorganizmalar: Grup C ve Grup G streptokoklar. Gram-negatif mikroorganizmalar: *Brucella*, *Neisseria*, *Aeromonas hydrophilia*, *Yersinia enterocolitica*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* ve aşırı miktarda kromozomal sefalosporinazlar üretmeyen *Citrobacter*, *Morganella* ve *Serratia* suşları.

Seftibuten stafilokoklara, enterokoklara, *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* ve *Pseudomonas* türlerine etkili değildir. Seftibuten çoğu *Bacteroides* türleri dahil çoğu anaeroblara karşı küçük bir aktiviteye sahiptir. Seftibuten-transın aynı suşlara karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak mikrobiyolojik aktivitesi yoktur.

Klavulanik asit, sefalosporin 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 WINCEF PLUS formülasyonundaki varlığı, seftibuteni beta-laktamaz enzimlerince parçalanmaktan korur ve seftibutenin etki spektrumunu normalde dirençli olan çok sayıda bakteriyi de içine alacak şekilde genişletir.

Duyarlılık testi:

Difüzyon tekniği: 30 mcg seftibuten içeren tek bir diskin laboratuvar sonuçları aşağıda ki kriterlere göre değerlendirilmelidir: zon çapı ≥ 21 mm ise Duyarlı (D); zon çapı 18- 20 mm ise Orta Düzeyde Duyarlı (ODD), zon çapı < 17 mm ise Dirençli'dir (D). *Haemophilus* için zon çapının 28 mm'den fazla olması duyarlılığa işaret eder. Oksasilin zon alan büyüklüğü $>$

20 mm olan Pnömonokok izolatları penisiline duyarlı olup, seftibutene de duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Standart prosedürler, laboratuvar kontrol mikroorganizmalarının kullanımını gerektirmektedir. 30 mcg'lık bir disk *E. coli* ATCC 25922 için 29-35 mm çapında ve *H. influenzae* ATCC 49247 için 29-35 mm çapında bir alan oluşturur.

İzolatların *in vitro* testlerinde 30 mcg'lık seftibuten diski kullanılmalıdır. Sefalosporinlere duyarlılık testi için kullanılan sınıf diski (sefalotin), seftibutenle spektrum farkından ötürü uygun değildir.

Dilüsyon tekniği: MİK değeri ≤ 8 ($\mu\text{g/ml}$) olan mikroorganizmalar seftibutene duyarlı, MİK değeri ≥ 32 ($\mu\text{g/ml}$) ise seftibutene dirençli olarak kabul edilmektedir. MİK değeri 16 ($\mu\text{g/ml}$) olan mikroorganizmalar orta düzeyde duyarlı olarak değerlendirilmektedir.

Standart difüzyon metotlarında olduğu gibi, dilüsyon prosedürlerinde de laboratuvar kontrol mikroorganizmaları kullanılmalıdır. Standart seftibuten tozu, *E. coli* ATCC 25922 için 0.125-1.0 mcg/ml aralığında, *S. aureus* ATCC 29213 için ≥ 32 ($\mu\text{g/ml}$) ve *H. influenzae* ATCC 49247 için 0.25-1.0 ($\mu\text{g/ml}$) aralığında MİK değerleri oluşturmalıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Seftibuten, oral yoldan uygulandığında, üriner geri dönüşüm baz alındığında neredeyse tümüyle emilir ($\geq 90\%$). Bir çalışmada 200 mg'lık tek doz, oral yoldan uygulandıktan sonra ortalama pik plazma konsantrasyonu yaklaşık 10 mcg/mL iken, 400 mg'lık tek doz seftibuten uygulamasından sonra ortalama pik konsantrasyon 17 mcg/mL olarak saptanmıştır. Pik plazma konsantrasyonları tek bir 200 mg veya 400 mg seftibutenin oral yoldan alınmasından sonra 2 ile 3 saat arasında oluşmaktadır.

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:

Seftibuten plazma proteinlerine sadece hafif şekilde bağlanır (%62-%64).

Genç erişkin gönüllülerde, seftibutenin plazma konsantrasyonları günde iki doz rejiminde beşinci dozda kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Çoklu dozlama ile kayda değer bir ilaç birikimi oluşmamaktadır.

Çalışmalar seftibutenin vücut sıvıları ve dokularına hemen penetre olduğunu göstermektedir. Blister sıvısında, seftibuten konsantrasyonları, konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) verilerine göre, plazmaya eşdeğer veya daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Seftibuten, akut otitis mediası olan pediyatrik hastaların orta kulak sıvılarına penetre olup yaklaşık plazmaya eşdeğer veya daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Pulmoner seftibuten konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarının yaklaşık % 40'ını oluşturmaktadır. Plazma seftibuten konsantrasyonları; nazal sekresyonda yaklaşık % 46, trakeal sekresyonda % 20, bronşiyal sekresyonda % 24, bronşiyal alveolar lavaj sıvısında % 6 ve onun hücre çökeleğinde % 81 olarak saptanmıştır. Seftibutenin biyoyararlanımı, endike olan terapötik doz sınırları içinde (≤ 400 mg) doza bağımlı değildir.

Toplam plazma klavulanik asidin %25 kadarı proteine bağlanır. Görünürdeki dağılım hacmi 0,2/l/kg dolayındadır.

Klavulanik asidin plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Seftibuten metabolize olmaz. Dolaşımdaki majör seftibuten türevi olan seftibuten-trans bileşiğinin seftibutenin (cis-formu) doğrudan dönüşümüyle oluştuğu düşünülmektedir.

Klavulanik asit insanda geniş oranda 2,5-dihidro-4-(2-hidroksietil)-5-okso-1H-pirol-3-karboksilik asit ve 1-amino-4-hidroksi-bütan-2-on'a metabolize olur.

Eliminasyon:

Seftibutenin plazma eliminasyon yarı ömrü, doz veya doz rejimine bağlı olmaksızın iki ile dört saat arasında olup ortalama 2,5 saattir. Genel olarak, plazmada ya da idrarda seftibuten trans konsantrasyonu, seftibuten konsantrasyonunun yaklaşık %10'u veya daha azıdır.

Klavulanik asit hem renal hem de renal olmayan mekanizmalarla atılır. Metabolize olduktan sonra idrar ve dışkı içinde ve karbondioksit şeklinde hava ile atılır.

Klavulanik asidin eliminasyon yarılanma ömrü 125 mg dozda uygulandığında 55-65 dk, 62,5 mg dozda uygulandığında ise 55-80 dk olarak bulunmuştur. Oral yoldan 125 mg dozda uygulandığında, ilk altı saat içerisinde, idrarda uygulanan klavulanik asit dozunun %30-45'i bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda 24 saatlik dönemde klavulanik asidin idrarla atılım miktarının % 27-60 arasında olduğu bulunmuştur.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Hospitalize edilen pediyatrik hastalarda yapılan bir çalışmaya göre, 6 ay - 17 yaş aralığında seftibuten biyoyararlanımının yaşa bağlı artış gösterdiği ileri sürülmüşse de pediyatrik gönüllülerde bu eğilim doğrulanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik gönüllülerde seftibuten konsantrasyonları günde iki doz uygulamada beşinci dozda kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Bu popülasyondaki ortalama EAA, genç erişkinlerdeki ortalama EAA'ya göre daha yüksektir. Geriyatrik popülasyonda, çoklu dozlarda az miktarlarda ilaç birikimi meydana gelmektedir.

Klavulanik asit büyük ölçüde böbreklerle atıldığından toksik reaksiyonların görülme riski böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha yüksektir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma görülebileceğinden doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve karaciğer fonksiyon testleri düzenli aralıklarla ölçülmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezlik derecesi ile bağlantılı olarak seftibuten EAA ve plazma yarılanma ömrü artmaktadır. Fizyolojik olarak anefrik hastalarda (kreatinin klerensi < 5 ml/dk.) EAA ve yarılanma ömrü sağlıklı bireylere oranla yedi- sekiz kez daha fazladır. Tek bir hemodiyaliz işlemi ile plazma seftibutenin % 65'i vücuttan uzaklaştırılabilir.

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olanlarda (glomerular filtrasyon hızı [GFR] < 5 ila >75 ml/dk/ 1,73 m²) oral yoldan 125 mg ve intravenöz yoldan 200 mg klavulanik asit uygulamasının farmakokinetiklerinin araştırıldığı çalışmada dağılım hacmi ve sistemik yararlanımın böbrek fonksiyonlarından bağımsız olduğu, ancak toplam vücut klerensi ve renal ve nonrenal klerensin böbrek fonksiyonlarındaki azalmayla birlikte azaldığı belirlenmiştir.

Son evre böbrek hastalığı (SEBH) olanlarda yürütülen çalışmada klavulanik asidin farmakokinetiklerinin önemli ölçüde değiştiği gözlenmiştir. SEBH olanlarda terminal yarılanma ömrünün 3,05 saat olduğu ve bu değerlerin sağlıklı gönüllülerdekinden (0,91 sa) oldukça uzun ve toplam serum klerensi değerlerinin sağlıklı gönüllülerdekinden oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. İlacın ortalama kalış süresinin de SEBH olanlarda (4,44 sa) sağlıklı gönüllülere (1,00 sa) kıyasla uzadığı bildirilmiştir

Diğer:

200 mg'lık tek doz oral uygulamadan sonra seftibuten, emziren annelerin sütünde saptanmamıştır.

400 mg'lık seftibuten kapsüllerin yüksek kalorili (800 kalori), yağdan zengin besinlerle birlikte alımı, seftibutenin emilim oranını değiştirmezken, emilim hızını azaltmaktadır. Ancak, çalışma sonuçlarına dayanarak, yüksek kalorili, yağdan zengin besin alımını takiben, süspansiyon uygulananlarda, seftibuten emiliminin hızına ve büyüklüğüne olan etkisi kanıtlanmıştır.

Klavulanik asit anne sütünde saptanmıştır. Sağlıklı erkek ve kadınlara oral yoldan klavulanik asit uygulanmasından sonra cinsiyetin klavulanik asidin farmakokinetikleri üzerine önemli bir etkisi görülmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Seftibutenin tek oral dozlarının etkileri, genç ve erişkin fare ve sıçanlarda gözlenmiştir.

Her iki türde de LD₅₀ ≥5000 mg/kg olmuştur; bir sıçan çalışmasında LD₅₀ >10,000 mg/kg olmuştur (ölüm rapor edilmemiştir).

Sıçanlarda ve köpeklerde seftibutenin tek ve tekrarlanan doz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Altı aya kadar oral yoldan alındığında, sıçanlarda ≤1000 mg/kg/gün dozlarında ve köpeklerde ≤600 mg/kg/gün dozlarında minimal toksisite gözlenmiştir.

Bakterilerde Ames testi ve Noumi's IMF testi ve memelilerde *in vitro* ve *in vivo* kromozom sapma testleri dahil genetik toksisite çalışmalarında, seftibuten herhangi bir mutajenik potansiyel göstermemiştir.

2000 mg/kg/gün (İnsanlarda kullanılan dozun 222 katı) oral dozlarda, seftibuten fertilité ya da üremesini etkilememiştir. F₀ ve F₁ jenerasyonlarında üreme performansı normal olmuştur.

Doğum ve emzirme davranışları normal olmuştur.

Sıçanlarda 4000 mg/kg/gün ve tavşanlarda 40 mg/kg/gün oral dozlara kadar gerçekleştirilen teratojenik çalışmalarda, seftibutene bağlı fetal malformasyonlara dair herhangi bir kanıt rastlanmamıştır.

Seftibutenin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek üzere uzun-dönem hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Klavulanik asit yetişkin sıçan ve farelerde düşük oral toksisiteye sahiptir (LD₅₀ > 2000 mg/kg vücut ağırlığı). Bununla birlikte süttten kesilmemiş sıçanlarda yapılan çalışmada tek doz toksisitesi daha yüksek bulunmuş, test edilen en düşük doz seviyesinde bile (125 mg/kg vücut ağırlığı) gastrointestinal belirtiler ve ölüm gözlenmiştir.

Potasyum klavulanat ile hem sıçan hem de köpeklerde 28 günlük ve 90 günlük oral toksisite çalışması yapılmıştır. Klinik biyokimyasal ve hematolojik etkiler, kilo alımında azalma, gastrointestinal iritasyon ve karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. Sıçanlarda idrar çıkışında azalma, ozmolaritede artma, beyaz kan hücre sayısında artma, köpeklerde ise klinik belirtiler (emezis, salivasyon) ve hepatosit hidropik değişiklikler gözlenmiştir. Her iki türde de LOEL ve NOEL 90 günlük çalışmada 50 ve 20 mg/kg vücut ağırlığı olarak bulunmuştur.

Klavulanik asit, bir dizi in vitro ve in vivo genotoksisite çalışmalarında denenmiştir. Fare lenfoma hücrelerinde gerçekleştirilen bir ileri mutasyon deneyinde pozitif sonuç elde edilmiştir. Metabolik aktivasyon yokluğunda ve daha az ölçüde varlığında, mutasyon oranı önemli ölçüde artmış olsa da bu etkinin çok yüksek konsantrasyonlarda (metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda sırasıyla 4000 µg/ml ve 8000 µg/ml) gözlendiği ve eş zamanlı olarak sitotoksisitenin de görüldüğü belirtilmiştir. *S. Cerevisiae*'de gen konversiyonu, metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda Ames testi, farede oral 4500 mg/kg 'a kadar dozlarda dominant letal mutasyon testi ve farede oral 9000 mg/kg'a kadar dozlarda mikronukleus testinde negatif sonuç elde edilmiştir.

Mevcut veriler klavulanik asidin genotoksik olmadığını göstermektedir. Karsinojenite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz DC

Polivinil piroolidon

Kroskarmelloz Sodyum

Sodyum bikarbonat

Disodyum hidrojen fosfat

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

Opadry II White 85G18490*

* İçeriği: Titanyum dioksit (E171), Polivinil alkol, Talk, Makrogol/PEG 3350, Lesitin (soya) (E322)

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

10 ve 20 Film Kaplı Tablet PVC/PVDC/OPAK Alüminyum Folyo Blisterden oluşan blister ve karton kutuda kullanma talimatı 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve 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 : info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

240/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.02.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ