

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUCEF 200 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 200 mg seftibutene eşdeğer 217,50 mg seftibuten dihidrat içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat 9,50 mg

Disodyum hidrojen fosfat 20,10 mg

Kroskarmelloz sodyum 5,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak krem rengi kapsül içinde açık sarı renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BUCEF 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, üretrit.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Yetişkinlerde önerilen BUCEF dozu günde 400 mg'dır. Aşağıdaki endikasyonların tedavisi için günde bir defa 400 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'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.

BUCEF kapsüller yemek zamanından bağımsız olarak alınabilirler.

Uygulama şekli:

Kapsüller bir miktar su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Tablo 1. Böbrek Yetmezliği Bulunan Erişkin Hastalarda BUCEF Dozunun Ayarlanması

Kreatinin klerensi (ml/dak)	≥ 50	30-49	5-29
Her 24 saat için BUCEF dozu	400 mg	200 mg	100 mg

Eğer doz sıklığında ayarlama yapılması tercih edilirse, BUCEF'in 400 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 BUCEF 400 mg uygulanabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir özel kullanım uyarısı bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

45 kg ve 10 yaşından büyük çocuklarda erişkin dozu (400 mg kapsül) kullanılır.

6 ay ve üzeri çocuklarda önerilen BUCEF dozu 9 mg/kg/gün'dür (maksimum günlük doz 400 mg).

Geriyatrik popülasyon:

Bu yaş grubundaki hastalarda normal erişkin doz tavsiyelerine uyulur.

4.3. Kontrendikasyonlar

BUCEF, sefalosporinlere veya bileşimindeki herhangi bir maddeye alerjik olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve aynı zamanda diyalize giren hastalarda BUCEF dozunun ayarlanması gerekebilir. BUCEF diyaliz yoluyla kolayca uzaklaştırılabilir.

Diyaliz hastaları dikkatle izlenmeli ve bu hastalara BUCEF, diyalizin hemen sonrasında verilmelidir.

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

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

BUCEF 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. BUCEF veya herhangi bir geniş spektrumlu antibiyotik alan ve inatçı diyaresi olan herhangi bir hastada, bu tanıyı göz önünde bulundurmaktır önemlidir.

Sodyum uyarısı;

BUCEF 200 mg kapsül her bir dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

BUCEF'in altı aydan daha küçük bebeklerdeki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yüksek doz alüminyum magnezyum hidroksit antiasiti, ranitidin ve tek doz intravenöz teofilin ile BUCEF'in etkileşimlerine ait çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre belirgin bir ilaç etkileşimi oluşmamıştır. BUCEF'in 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. BUCEF ile hiçbir bilinen kimyasal ya da laboratuvar testi etkileşimi kaydedilmemiştir. Diğer sefalosporinlerin kullanımı sırasında, yalancı pozitif direkt Coombs testi bildirilmiştir.

Ancak BUCEF'in 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 BUCEF kapsüllerin etkinliği ile etkileşime geçmemektedir.

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 için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

Emziren annelerin sütünde seftibuten tespit edilmemiştir. Seftibuten anne sütü ile atılmamaktadır. BUCEF emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

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. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneđi üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 $\leq 1/10$], yaygın olmayan [$\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$], seyrek [$\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$], 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

BUCEF'in piyasaya verilmesini takiben, sefalosporin sınıfı antibiyotikler için aşağıdaki advers reaksiyonlar ve laboratuvar testi değişmeleri bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Süperenfeksiyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaksi, 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:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Protrombin zamanı/ INR uzaması.

Sefalosporin sınıfı antibiyotikler ile aplastik anemi, hemolitik anemi, hemoraji, böbrek yetmezliği, toksik nefropati, bilirübin yükselmesi, pozitif direkt Coombs testi, glikozüri, ketonüri, pansitopeni, nötropeni ve agranülositoz bildirilmiştir ve bunlar BUCEF ile de oluşabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BUCEF'in kazara yüksek dozda alınması nedeniyle herhangi bir zehirlenme belirtisi görülmemiştir. Spesifik antidotu olmadığından, gerekirse mide lavajı uygulanır.

Hemodiyaliz sonucu önemli miktarda BUCEF 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: Üçüncü kuşak sefalosporinler

ATC kodu: J01DD14.

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.

Etki mekanizması

Mikrobiyoloji:

Diğer birçok beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, seftibutenin bakteriyel aktivitesi, bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonu sonucunda oluşur. Kimyasal yapısından dolayı, seftibuten beta-laktamazlara 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 $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ 'sini sağlayan 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 *Proteeae* 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.

Duyarlılık testi:

Difüzyon tekniği: 30 mcg seftibuten içeren tek bir diskin laboratuvar sonuçları aşağıdaki 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 ($>90\%$). 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 kapsül uygulamasından sonra ortalama pik konsantrasyon 17 mcg/mL olarak saptanmıştır. Pik plazma konsantrasyonları tek bir 200 mg veya 400 mg kapsülün oral yoldan alınmasından sonra 2 ile 3 saat arasında oluşmaktadır.

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.

Biyotransformasyon:

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

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.

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.

Karaciğer yetmezliği:

Seftibuten farmakokinetiği kronik aktif hepatit, karaciğer sirozu, alkolik karaciğer hastalığı veya hepatosellüler nekrozla ilişkili diğer hepatik hastalıklarla değişmemektedir.

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 seftibuteninin % 65'i vücuttan uzaklaştırılabilir.

Diğer:

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

400 mg'lık BUCEF kapsüllerinin 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.

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum Hidrojen Fosfat

Sodyum Hidrojen Karbonat

P.V.P. K-30

Kroskarmelloz sodyum

Aerosil 200

Magnezyum Stearat

Jelatin

Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli deęil.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

20 kapsül PVC/PVDC/Opak Alüminyum Folyo içerisinde ambalajlanmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

İnventim İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad. Merter İş Merkezi

Bağımsız Bölüm No:8 Tozkoparan Güngören/İST

Telefon: 0212-481 76 41

Faks: 0212-481 76 41

e-mail: info@inventimilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

237/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.11.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ