

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİTERAL 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 500 mg ornidazol içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Silindirik, bikonveks, hafif sarımsı renkli, hafif kokulu, üst yüzeyinde "DEVA" yazılı, alt yüzeyi düzgün, çentiksiz tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Terapötik endikasyonlar ornidazolün antibakteriyel ve antiparazitik aktivitesine ve farmakokinetik özelliklerine dayanmaktadır. Hem bu ilaç üzerinde yürütülen klinik çalışmalar hem de ilacın halihazırda mevcut olan antienfektif ürünler yelpazesindeki yeri dikkate alınmıştır.

BİTERAL'in terapötik endikasyonları, duyarlı olarak tanımlanan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarla sınırlıdır:

- Amebiasis,
- Ürogenital trikomoiasis,
- Giardiasis (lambliasis),
- Duyarlı anaerobik mikroorganizmalarla oluşan tıbbi-cerrahi enfeksiyonların küratif tedavisinde,
- Enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ameliyatlarda sırasında, duyarlı anaerobik mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara karşı koruyucu tedavide,
- Duyarlı anaerobik mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar için iyileştirici veya önleyici amaçlı tedbir olarak enjekte edilebilir tedavilerin uygulanması.

Antibakteriyellerin uygun kullanımına ilişkin resmi tavsiyeler dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Amebiasis:

-Yetişkinler: Günde 1 ila 1,5 g.

-Çocuklar: 30 mg/kg/gün.

Hepatik amebiasisin apse aşamasında, ornidazol tedavisi ile birlikte apsenin boşaltılması da yapılmalıdır.

Trikomoniasis:

- 5 gün boyunca iki doz halinde günde 1 g veya.
- Akşam yemeğinden sonra tek dozda 1,5 g (tek dozluk tedavi).

Giardiasis (Iambliasis):

- Yetişkinler: Günde 1 g.
- Çocuklar: 20 ila 30 mg/kg/gün.

Anaerobik enfeksiyonların tedavisi (birincil tedavi veya yedek tedavi olarak):

- Yetişkinler: 1 g/gün ila 1,5 g/gün
- Çocuklar: 20 ila 30 mg/kg/gün.

Ameliyat sonrası anaerobik enfeksiyonların önlenmesi (birincil tedavi veya yedek tedavi olarak):

- Yetişkinler: Ameliyattan yaklaşık 12 saat önce 0,5 g; ameliyattan sonra 3 gün boyunca her 12 saatte bir 0,5 g (enjekte edilebilir form yerine alınabilir)
- Çocuklar: 20 ila 30 mg/kg/gün dozunda aynı protokol.

Uygulama şekli:

- Oral yol ile uygulanır.
- Tabletler bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz hastalarında doz ayarlaması tavsiye edilir. Ornidazol (aynı dozda) diyalizden sonra uygulanabilir veya hemodiyalizden önce 250 veya 500 mg ek ornidazol dozu (sırasıyla 1 veya 2 g/gün dozları için) uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması ve/veya uygulama aralığının uzatılması önerilir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

BİTERAL'in doz ayarlaması çocuklarda vücut ağırlığına göre yapılmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanıma ilişkin klinik veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

BİTERAL, ornidazol, diğer nitroimidazol türevlerine veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ülkemizde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak ornidazol kullanan hastalarda akut karaciğer yetmezliği, hatta karaciğer nakli gerektiren ciddi toksik hepatit vakaları bildirilmiştir. Hastaların tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin yakın takibi önerilmektedir.

- Ataksi, baş dönmesi veya zihinsel karışıklık durumunda tedavi bırakılmalıdır.
- Şiddetli, sabit veya ilerleyici merkezi ve periferik nörolojik bozuklukları olan hastalarda nörolojik durumun kötüleşme riski göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hematolojik bozukluk öyküsü, yüksek doz tedavi ve/veya uzun süreli tedavi durumunda, özellikle lökosit sayısını kontrol etmek için düzenli kan testleri önerilmektedir.
- Lökopeni durumunda tedaviye devam edilip edilmeyeceği enfeksiyonun ciddiyetine bağlıdır.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ve hemodiyaliz hastaları için doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).
- Alkol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (antabus etkisi).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar

Ornidazol kullanırken ve ilaç kesildikten sonra en az 3 gün boyunca alkol alınmamalıdır.

Alkol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır: antabus etkisi (sıcaklık, kızarma, kusma, taşikardi).

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar

- Florourasil (ve ekstrapolasyon yoluyla tegafur ve kapesitabin)

Azalmış klirens nedeniyle florourasil toksisitesinde artış.

INR dengesizliğinin spesifik sorunları

Antibiyotik alan hastalarda oral antikoagülanların aktivitesinin arttığı çok sayıda vaka bildirilmiştir. Enfeksiyöz veya enflamatuvar durumlar, hastanın yaşı ve genel durumu risk faktörleri olarak görünmektedir. Bu koşullarda, INR dengesizliğinin ortaya çıkmasında enfeksiyöz patoloji ile tedavisi arasında ayırım yapmak zordur. Bununla birlikte, bazı antibiyotik sınıfları daha fazla etkilidir: bunlar arasında florokinolonlar, makrolidler, siklinler, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinler bulunur.

Ornidazol kumarin-tipi oral antikoagülanların etkisini potansiyalize eder. Antikoagülanın dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır.

Simetidin (antihistaminik), fenitoin ve fenobarbital gibi antiepileptik ilaçlar ve lityum ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Ornidazol vekuronyum bromürün kas gevşetici etkisini uzatır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Ornidazolün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve doğum kontrolü yöntemlerine etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Ornidazol 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 (bkz. Bölüm 5.3).

Değişik türlerde yapılan yaygın çalışmalarda ilaç herhangi bir teratojenik veya fetotoksik etki göstermemiştir. Bir hayvan çalışmasında, seyrek olarak doğum öncesi ve doğum sonrasında toksisite gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bununla beraber gebe kadınlarda kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Genel bir prensip olarak BİTERAL, gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalı ve gebeliğin erken safhasında (ilk trimester) gerekli olmadıkça verilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Ornidazol ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan verileri göz önüne alındığında (bkz. Bölüm 5.3), yenidoğan/bebekler için bir risk göz ardı edilemez. Bu nedenle BİTERAL emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

İnsanlarda ornidazol ile fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Erkek sıçanlarda doğurganlıkta geri döndürülebilir bir azalma rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BİTERAL, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. BİTERAL alan hastalarda uyku hali, baş dönmesi, tremor, rijidite, koordinasyon bozuklukları, vertigo ve konfüzyon gibi etkiler görülebilir. Eğer bu etkiler meydana gelirse araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren işleri etkileyebilir, araç ve makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni¹ (bkz. Bölüm 4.4)

¹ Yüksek doz veya uzun süreli tedavi durumunda lökopeni görülebilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Kafa karışıklığı durumu

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, rijidite, koordinasyon bozuklukları, nöbet, yorgunluk, geçici bilinç kaybı ve duyuşal veya karışık periferik nöropati, ataksi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kusma, diyare, epigastrik rahatsızlık, ağız kuruluğu ve iştahsızlık

Seyrek: Tat alma bozukluğu, bulantı, üst karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit

Bilinmiyor: İlacın kesilmesiyle geri dönüşlü olabilen artmış karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT), kolestatik veya karma tip hepatit, hepatoselüler karaciğer hasarı, sarılık ve pankreatit bildirilmiştir.

Tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak ornidazol kullanan hastalarda akut karaciğer yetmezliği, hatta karaciğer nakli gerektiren ciddi toksik hepatit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Kaşıntı, döküntü ve cilt reaksiyonları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: BİTERAL'in intravenöz infüzyonu sırasında aşırı duyarlılık ve lokal ağrı bazen kaydedilmiştir.

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

Doz aşımında istenmeyen etkiler başlığı altında belirtilen semptomlar, daha şiddetli olarak meydana gelir.

BİTERAL'in spesifik bir antidotu yoktur. Kramp durumunda, diazepam verilmesi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiprotozoal ilaçlar - Amebiasis ve diğer protozoal hastalıklarda kullanılan ajanlar

ATC kodu: P01AB03

BİTERAL, 5-nitroimidazol ailesinden bir anti-enfektiftir.

BİTERAL, Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica ve Giardia lamblia (Giardia intestinalis) ve aynı zamanda Bacteroides ve Clostridium türleri, Fusobacterium türleri gibi belirli anaerobik bakteriler ve anaerob koklara karşı etkilidir.

Etki mekanizması

BİTERAL'in etki mekanizması diğer nitroimidazol türevleri ile aynıdır: anaerobik veya mikro-aerofilik mikroorganizmaların yanı sıra hipoksik hücrelere karşı seçici toksisiteyi içerir. Nitro grubu bir elektron alıcısı olarak hareket eder ve ilacın indirgenmiş formu, oksijen eksikliği koşullarında DNA'nın sarmal yapısında biyokimyasal lezyonlar oluşturarak hücre ölümüne yol açar.

Kritik konsantrasyonlar

Kritik konsantrasyonlar, duyarlı suşları orta duyarlı suşlardan ve ikincisini dirençli suşlardan ayırır.

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen kritik minimum inhibitör konsantrasyonlar (MİK'ler) aşağıda gösterilmiştir.

| EUCAST tarafından belirlenen kritik konsantrasyonlar (metronidazol için EUCAST tavsiyelerine dayanmaktadır - V2.0 Mayıs 2019) | | |
|--|-----------------------|-------------------|
| Organizmalar | Hassasiyet (S) (mg/L) | Direnç (R) (mg/L) |
| Gram-pozitif anaeroblar | 4 | 4 |
| Gram-negatif anaeroblar (ibakterisid fragilit ve diğer türler) | 4 | 4 |

Antimikrobiyal aktivite spektrumu

Kazanılmış direncin yaygınlığı, belirli türler için coğrafyaya ve zamana göre değişebilir. Bu nedenle, özellikle ağır enfeksiyonların tedavisi için yerel direncin yaygınlığı hakkında bilgi sahibi olmak yararlıdır. Bu veriler sadece bir bakteri türünün bu antibiyotiğe duyarlı olma olasılığı hakkında bir fikir verebilir.

Türlerin antienfektiflere duyarlılığına göre sınıflandırılması:

| |
|--|
| Sınıflar |
| Genel olarak hassas bakteriler |
| <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bilophila</i> <i>Clostridium</i> <i>Dirençli Clostridium</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i> |
| Değişken duyarlılık gösteren bakteriler |
| Anaeroblar <i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> |
| Doğal olarak dirençli bakteriler |
| Gram-pozitif anaeroblar <i>Actinomyces</i> Anaeroblar <i>Mobil uncus</i> <i>Propionibacterium acnés</i> |
| Tek hücreliler |
| <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> |

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra ornidazol hızla emilir. T_{maks} değeri 2 ila 4 saat arasındadır ve biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir Tek doz 750 mg ornidazolün oral yoldan uygulanmasını

takiben, ortalama maksimum plazma konsantrasyonu 10,9 pg/mL (9,1 ila 14,8 pg/mL) olmuştur.

Dağılım:

Tek doz 1 gram intravenöz uygulamadan sonra plazma konsantrasyonları aşağıdaki gibidir:

-1 saat: 17,7 pg/mL.

-24 saat: 4,9 pg/mL.

Tek doz 20 mg/kg'lık yavaş intravenöz uygulama sonrasında plazma konsantrasyonları aşağıdaki gibidir: C_{max}: 18,7 pg/mL; 24 saat: 7,32 pg/mL.

Ornidazol vücutta iyi yayılır, beyin omurilik sıvısına geçer ve plasenta bariyerini aşar.

Dağılım hacmi 0,73 ila 0,9 L/kg arasında değişmektedir.

Plazma proteinine bağlanma oranı %15'ten azdır.

Biyotransformasyon:

Ornidazol yaygın olarak karaciğer tarafından metabolize edilir (%95).

Beş adet serbest veya glukuro- ve sülf- eşlenik olarak metabolit tanımlanmıştır.

Eliminasyon:

Ornidazol başlıca renal yol (%63) ve biliyer yol (%22) ile elimine edilir.

Üriner atılım esas olarak metabolitler şeklindedir. Uygulanan dozun %4'ünden daha azı idrarla değişmeden atılır.

Eliminasyon için gereken yarılanma ömrü 12 ila 14 saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Ornidazol, doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda, ortalama olarak, ornidazolün eliminasyon yarı ömrü (14 saat olan normo-hepatik bireylerle karşılaştırıldığında) artmıştır (ortalama olarak 22 saat) çünkü toplam klirens azalmıştır (51 mL/dakika karşısında 35 mL/dakika).

Ornidazol ve metabolitlerinin çok belirgin sistemik aşırı maruziyetinden kaçınmak için, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Düşük molekül ağırlığı ve düşük plazma protein bağlanması nedeniyle ornidazol hemodiyaliz ile elimine edilir. Bu nedenle hemodiyaliz hastaları için doz ayarlaması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Yenidoğanlar ve çocuklar:

Yenidoğanlarda ve çocuklarda ornidazol farmakokinetiği yetişkinlerdeki ile benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi çalışmaları rapor edilmemiştir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında oral ornidazol uygulaması köpeklerde 100 mg/kg'da ataksi göstermiştir. Bununla birlikte, insanlarda kısa uygulama süresi göz önüne alındığında, bu sonuçların genel olarak çok az klinik önemi olduğu düşünülebilir.

Erkek sıçanlarda 400 mg/kg/gün oral dozda (mg/m² cinsinden ifade edilen önerilen maksimum insan dozunun 3 katına karşılık gelir) doğurganlıkta geri dönüşümlü bir azalma gözlenmiştir. Sınırlı çalışmalar, farelerde ve sıçanlarda 400 mg/kg/gün ve tavşanlarda 100 mg/kg/gün oral dozlara kadar (mg/m² cinsinden ifade edilen önerilen maksimum insan dozunun 1-3 katına karşılık gelir) teratojenik bir etkiye dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

Sıçanlarda yapılan bir peri- ve post-natal toksisite çalışması, 400 mg/kg/gün oral dozda (mg/m² cinsinden ifade edilen önerilen maksimum insan dozunun 3 katına karşılık gelir) doğum sonrası ölümlerde artış ve yavru ağırlık artışında azalma olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mısır nişastası

Mikrokristal selüloz

Hidroksipropil metilselüloz

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Hidroksipropil metilselüloz

Talk

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BİTERAL 500 mg film kaplı tablet, 10 tabletlik opak PVC blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0 212 692 92 92

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

7. RUHSAT NUMARASI(LARI)

8. 218/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.05.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 16.09.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ