

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİTERAL 500 mg/ 3 ml I.V. infüzyon için çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir ampul 500 mg ornidazol içerir.

Yardımcı maddeler:

Alkol absölü (etanol).....900 mg

Propilen glikol.....1,58 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için çözelti içeren ampul

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BİTERAL, ornidazole duyarlı olduğu bilinen mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların antibakteriyel ve antiparaziter tedavisinde yetişkinlerde ve çocuklarda endikedir:

- Duyarlı anaerob bakterilerin neden olduğu tıbbi ve cerrahi enfeksiyonların küratif tedavisi,
- Bağırsak ve karaciğerde lokalize olan şiddetli amebiasisin küratif tedavisi
- Cerrahi işlemler sırasında anaerobik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların önleyici tedavisi.

Ornidazol infüzyonunun kullanımı, oral uygulamanın mümkün olmadığı hastalar için geçerlidir. Antibakteriyellerin uygun kullanımına ilişkin resmi tavsiyeler dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Önemli: Ampul içeriği doğrudan damar içine enjekte edilmemeli, yavaş intravenöz infüzyon şeklinde verilmeli, seyreltilmeden hiçbir şekilde enjekte edilmemelidir.

Anaerob bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisi

-Yetişkinler: 1 ila 1,5 g/gün

Tek bir infüzyon olarak 1 g doz uygulanabilir.

-Çocuklar:20 ila 30 mg/kg/gün.

-Yenidoğanlar ve bebekler: 20 mg/kg/gün, 10 mg/kg'lık iki doz halinde.

Hastanın durumu uygun olduğunda, aynı dozda ağızdan da alınabilir.

Cerrahide ameliyat sonrası enfeksiyonların profilaksisi

Genel bir kural olarak, antibiyotik tedavisi kısa süreli olmalı, genellikle intraoperatif dönemle sınırlı kalmalıdır. Bazen 24 saat, ancak asla 48 saatten fazla olmamalıdır.

-Yetişkinler: Anestezi indüksiyonu sırasında 1 g intravenöz infüzyon, gerekirse 24 saat sonra tekrarlanabilir.

-Çocuklar: 20 ila 30 mg/kg/gün dozunda aynı protokol.

-Yenidoğanlar ve bebekler: 20 mg/kg/gün, 10 mg/kg'lık 2 doz halinde.

Amebiasis tedavisi

-Yetişkinler: 1 ila 1,5 g/gün.

-Çocuklar: 30 ila 40 mg/kg/gün.

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

Uygulama şekli:

Kullanıma hazır infüzyon solüsyonunun hazırlanması:

BİTERAL'in kullanıma hazır solüsyonunu hazırlamak için 500 mg'lık ampul aşağıdaki infüzyon çözeltilerinden birinin en az 100 mL'si ile seyreltilmelidir: %5 dekstroz, %10 dekstroz, Hartmann solüsyonu, Ringer solüsyonu, %0,9 sodyum klorür, %0,45 sodyum klorür + %2,5 dekstroz. Solüsyon yavaş I.V. infüzyon şeklinde uygulanır.

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.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar için özel doz önerileri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ornidazol, diğer nitroimidazol türevleri veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda BİTERAL kullanımı 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 tedaviyi bırakın.
- Şiddetli, sabit veya ilerleyici merkezi ve periferik nörolojik bozuklukları olan hastalarda nörolojik durumun kötüleşme riskini göz önünde bulundurun.
- Hematolojik bozukluk öyküsü, yüksek doz tedavi ve/veya uzun süreli tedavi durumunda, özellikle lökosit sayısını kontrol etmek için düzenli kan testleri önerilir.
- Lökopeni durumunda tedaviye devam edip edilmeyeceği enfeksiyonun ciddiyetine bağlıdır.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ve hemodiyaliz hastaları için doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).
- Alkollü içeceklerden ve alkol içeren ilaçlardan kaçının (antabus etkisi).
- Karaciğer hastalığında, alkoliklerde, epileptiklerde, beyin hasarı görenlerde, gebelerde, emziren annelerde ve çocuklarda uygulanan özel doz aşıldığında sağlık riski oluşmaktadır. Diğer ilaçların etkisi artabilir veya azalabilir. Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir.
- Bu ilaç her bir ampulde (3 mL) 900 mg etanol içerir. Her bir ampuldeki etanol miktarı 23 mL bira veya 9 mL şaraba eşdeğerdir.
- Bu ilacın 70 kg bir yetişkine uygulanan 1 g'lık dozu, kandaki alkol konsantrasyonunda yaklaşık 4,3 mg/100 mL'lik bir artışa neden olabilen 25,7 mg/kg etanol maruziyetiyle sonuçlanacaktır. Karşılaştırma için, bir bardak şarap veya 500 mL bira içen bir yetişkin için kandaki alkol seviyesinin (BAC) yaklaşık 50 mg/100 mL olması muhtemeldir.
- Örneğin propilen glikol veya etanol içeren ilaçlarla birlikte uygulanması, etanol birikimine yol açabilir ve özellikle düşük veya olgunlaşmamış metabolik kapasiteye sahip küçük çocuklarda advers etkilere neden olabilir.
- Bu ilaç genellikle yavaş bir şekilde verildiğinden, alkolün etkileri azalabilir.
- Bu ilaç her bir ampul başına 1,58 g propilen glikol içerir.
- Etanol gibi alkol dehidrogenazları için herhangi bir substrat ile birlikte uygulama 5 yaşından küçük çocuklarda ciddi advers etkilere neden olabilir.
- Propilen glikolün hayvanlarda veya insanlarda üreme ve gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiş olsa da, fetüse geçebilir ve anne sütünde bulunmuştur. Sonuç olarak, propilen glikolün hamile veya emziren hastalara uygulanması vaka bazında değerlendirilmelidir.
- Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastaların tıbbi olarak izlenmesi gerekir çünkü renal disfonksiyon (akut tubuler nekroz), akut renal yetmezlik veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli advers etkiler propilen glikol ile ilişkilendirilmiştir.

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

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 dönemlerinde (ilk trimester) gerekli olmadıkça verilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Ornidazol ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan verileri (bkz. Bölüm 5.3) ve alkol ve propilen glikol varlığı göz önüne alındığında yenidoğanlar/bebeklerde oluşabilecek riskler 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, bu gibi etkiler 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)

¹Yüksek doz veya uzun süreli tedavi durumunda lökopeni görülebilir.

Psikiyatrik hastalıkları

Çok seyrek: Uyku hali,

Seyrek: Kafa karışıklığı durumu

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Bazı izole vakalarda baş dönmesi, tremor, rijidite, koordinasyon bozuklukları, nöbet, yorgunluk, uyku hali, baş ağrısı, geçici bilinç azalması ve duyuşsal veya karışık periferik nöropati gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları da bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Gastrointestinal hastalıkları

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

Seyrek: Tat alma bozukluğu, bulantı, üst karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıkları

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 ve döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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; eposta: 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. Spesifik antidotu yoktur. Kramp durumunda diazepam verilmesi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Sistemik olarak kullanılan antibakteriyeller

ATC kodu: J01XD03

Ornidazol 5-nitroimidazol türevi antiakteriyel ve antiprotozoal bir ilaçtır. İnvazif nitelikteki amibiyazis olgularında güçlü etkinlik gösterirler. BİTERAL, *Bacteroides* ve *Clostridium* türleri, *Fusobacterium* ve anaerob koklar gibi anaerob bakterilere ve *Entamoeba histolytica*'ya 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 Özellikleri

Emilim: İntravenöz yolla parenteral uygulanmaktadır.

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

-1 saat: 17,7 mcg/mL

-24 saat: 4,9 mcg/mL

Tek doz 20 mg/kg'lık yavaş intravenöz uygulama sonrasında, plazma konsantrasyonları aşağıdaki gibidir: Cmax: 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 metabolitleri şeklindedir. Uygulanan dozun %4'ünden daha azı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon için gereken yarılanma ömrü 12 ila 14 saattir.

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 dozajın uyarlanması 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).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel güvenlik 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/m^2 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/m^2 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/m^2 cinsinden ifade edilen önerilen maksimum insan dozunun 3 katına karşılık gelir) doğum sonrası ölümlerde artış ve yavru ağırlık artışında azalma olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Alkol absolü (etanol)

Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

BİTERAL ampul, 3 mL, 1 ve 100 adet.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık maddeler “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

8. RUHSAT NUMARASI

222/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30/12/2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ