

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

METİRASİN 1,5 MIU/250 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her bir film kaplı tablet;

Spiramisin.....1,5 MIU

Metronidazol.....250 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı).....369,17 mg

Sodyum nişasta glikolat (tip A).....76,46 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oblong, bir kenarı kırılma bağlantılı film kaplı tablet. Çentiğin amacı tabletin bölünebilirliğini kolaylaştırmaktır, tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

METİRASİN, anaerobik bakterilerin neden olduğu tespit edilen veya şüphelenilen enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisinde endikedir.

Akut, kronik veya tekrarlayan dental enfeksiyonlarda endikedir:

- Diş absesi, flegmon, premaksiller selülit, perikoronit,
- Gingivit, stomatit,
- Periodontit,
- Parotidit, submaksilarit.

METİRASİN, odonto-stomatolojik operasyonlarda, lokal post-operatif enfeksiyonların önlenmesinde endikedir.

Enfeksiyöz endokarditin önlenmesinde etkililik kanıtlanmamıştır.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkındaki resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Küratif tedavi

15 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler,

- Yemeklerle birlikte, günde 2 veya 3 defa, toplam 2 veya 3 tablet (3-4,5 MIU spiramisin ve 500-750 mg metronidazol)
- Ciddi vakalarda dozaj 4 tablete çıkarılabilir.

6-15 yaş arası çocuklar,

- 6 - 10 yaş arası: Günde 1 tablet (1,5 MIU spiramisin ve 250 mg metronidazol)
- 10-15 yaş arası: Günde 1,5 tablet (2,25 MIU spiramisin ve 375 mg metronidazol)

Koruyucu tedavi

Odonto-stomatolojik operasyonlarda, lokal post-operatif enfeksiyonların önlenmesinde:

15 yaşından büyük çocuklar ve yetişkinler,

- Yemeklerle birlikte, günde 2 veya 3 defa, toplam 2 veya 3 tablet (3-4,5 MIU spiramisin ve 500-750 mg metronidazol)
- Ciddi vakalarda dozaj 4 tablete çıkarılabilir.

6-15 yaş arası çocuklar,

- 6 - 10 yaş arası: Günde 1 tablet (1,5 MIU spiramisin ve 250 mg metronidazol)
- 10-15 yaş arası: Günde 1,5 tablet (2,25 MIU spiramisin ve 375 mg metronidazol)

METİRASİN ile tedavi süresi 5 ila 10 gün arasında değişebilir.

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu hasta grubuyla ilgili olarak yapılmış spesifik çalışma mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer hastalığında, günlük toplam metronidazol dozu üçte birine düşürülmeli ve günde bir kez verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yetişkinler için kullanılan dozu kullanınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İmidazollere, spiramisine veya yardımcı maddelerden herhangi birine bilinen hipersensitivite (aşırı duyarlılık) durumlarında,
- 6 yaş altındaki çocuklarda,
- METİRASİN tedavisi sırasında disülfiram ve alkol veya alkol içeren ilaçların kullanımında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaktik şok dahil alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir ve hayatı tehdit edebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durumlarda metronidazol tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Tedavinin başlangıcında püstüler erüpsiyon ile ilgili yayılmış ateşli eritemin görülmesi, akut generalize ekzantematöz püstülozisin bir belirtisi olabilir; tedavi durdurulmalıdır ve spiramisin tek başına veya başka bir ilaçla birlikte uygulanmamalıdır.

Hastalar, METİRASİN tedavisi sırasında disülfiram ve alkol veya alkol içeren ilaçlar kullanmaması konusunda uyarılmalıdır (antabus etki) (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalara metronidazol tedavisi sırasında ve sonrasında en az 48 saat alkol almamaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Ataksi, vertigo, konfüzyon durumlarında tedavi durdurulmalıdır.

Metronidazole bağı olarak, şiddetli, kronik veya evolutif santral veya periferik nörolojik rahatsızlığı olan hastalarda nörolojik durumun şiddetlenme riski dikkate alınmalıdır.

Ensefalopati veya serebellar sendromu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, hastanın bakımı derhal yeniden değerlendirilmeli ve metronidazol tedavisi kesilmelidir.

10 günden uzun süreli tedavilerde klinik ve laboratuvar izlem önerilir.

Pazarlama sonrası gözetim sırasında metronidazol ile ensefalopati vakaları bildirilmiştir. Ensefalopati ile ilişkili MRG değişiklikleri de gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Gözlenen lezyonlar en sık beyincik (özellikle dentat çekirdeğinde) ve korpus kallozum spleniumda bulunur. Ensefalopati vakalarının çoğu ve MRG'deki değişiklikler tedavi durdurulduğunda geri dönüşümlüdür. İstisnai olarak ölümcül vakalar bildirilmiştir.

Metronidazol tedavisindeki hastalarda aseptik menenjit görülmesi durumunda tedavinin tekrar uygulanması önerilmez. Ciddi enfeksiyon durumunda tedavinin yarar-risk oranı değerlendirilmelidir.

Özellikle psikiyatrik öyküsü olan hastalarda tedavinin ilk dozlarından itibaren hasta için risk teşkil eden psikotik reaksiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durumda metronidazol tedavisi durdurulmalı, doktor bilgilendirilmeli ve gerekli tedavi önlemleri derhal alınmalıdır.

Kullanım için özel önlemler:

Glikoz-6-fosfat-dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda çok nadir hemolitik anemi vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle METİRASİN kullanımı önerilmemektedir ve varsa terapötik bir alternatifin kullanılması şiddetle tavsiye edilir. Eğer METİRASİN yerine kullanılabilecek bir alternatif yoksa her bir hasta için hemoliz tehlikesi ve tedaviden beklenen potansiyel fayda dikkate alınarak karar verilmelidir. METİRASİN kullanımı gerekliyse olası hemoliz gelişme riski incelenmelidir.

Hematolojik hastalık öyküsü, yüksek doz ve/veya uzun süreli tedavi durumunda, lökosit diferansiyel sayımı başta olmak üzere düzenli kan kontrolleri önerilmektedir. Lökopeni durumunda, tedaviye devam edilmesine enfeksiyonun ciddiyetine göre karar verilmelidir.

Uzun süreli tedavi durumunda, merkezi veya periferik nöropati (parestezi, ataksi, vertigo, konvülsif kriz) gibi istenmeyen etkilerin oluşumu denetlenmelidir.

Spiramisin de dahil olmak üzere makrolid kullanan hastalarda QT aralığı uzaması vakaları bildirilmiştir. Aşağıda listelenen durumlar gibi QT aralığının uzamasına neden olabilecek, bilinen risk faktörleri bulunan hastalarda, spiramisin kullanılırken dikkatli olunmalıdır:

- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (ör, hipokalemi, hipomagnezemi),
- Konjenital uzun QT sendromu,
- Kardiyak hastalıklar (ör, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi),
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla eş zamanlı kullanım (ör, sınıf IA ve sınıf III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, bazı antibiyotikler ve bazı antipsikotikler),
- Yaşlılar, yeni doğanlar ve kadınlar QT uzamasına daha yatkın olabilirler.

Metronidazol uygulaması hemodiyaliz sırasında durdurulmalıdır ve hemodiyalizden hemen sonra yeniden uygulanmalıdır. Metronidazol, temel olarak hepatik oksidasyonla metabolize olur. İleri derecede karaciğer yetmezliği varlığında metronidazol klirensinde önemli bir bozulma olabilir. Bu hastalarda trikomoniyazisi tedavi etmek için metronidazolün risk/yarar faktörü dikkatlice düşünülmelidir.

Metronidazol hepatik ensefalopati hastalarına dikkatle uygulanmalıdır.

Metronidazol ile Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi bazen ölümcül olan ağır büllöz cilt reaksiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bildirilen SJS vakalarının çoğu, metronidazol ile tedaviye başladıktan sonraki 7 hafta içinde meydana gelmiştir. Hastalar belirti ve semptomlar hakkında bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. SJS veya TEN semptomları (örneğin grip benzeri semptomlar, sıklıkla kabarcıklar veya mukozal lezyonlarla birlikte artan deri döküntüleri) mevcutsa, tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar metronidazolün (metaboliti nedeniyle) idrar renginde koyulaşmaya neden olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Cockayne sendromlu hastalarda, metronidazol içeren ürünlerin sistemik kullanımında tedavinin başlamasından sonra çok hızlı bir şekilde ölümcül sonuçlara yol açan vakalar da dahil olmak üzere şiddetli hepatotoksisite/akut karaciğer yetmezliği vakaları rapor edilmiştir. Bu

popülasyonda, metronidazol yarar/risk değerlendirmesinden sonra ve sadece alternatif bir tedavi yoksa kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri, tedavinin başlamasından hemen önce, tedavi süresinde ve sonrasında karaciğer fonksiyonu normal sınırlar içinde olana veya temel değerlere ulaşılan kadar yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri tedavi sırasında belirgin şekilde yükselirse, ilaç kesilmelidir.

Cockayne sendromlu hastalara olası karaciğer hasarı semptomlarını derhal doktora bildirmeleri ve metronidazol almayı bırakmaları önerilmelidir.

Bu ilaç laktoz içeriğinden dolayı nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir METİRASİN tablet, 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında “sodyum içermez.”

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Spiramisin ile ilgili

Birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi gereken:

- Torsades de pointes'i indükleyici ilaçlar: sınıf IA antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, disopiramid), sınıf III antiaritmikler (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), sultoprid (bir benzamid nöroleptiği), diğerleri: arsenik bileşikler, bepridil, difemanil, dolasetron IV, eritromisin IV, levofloksasin, mizolastin, moksifloksasin, prukaloprid, toremifen, vinkamin IV.

Özellikle torsades de pointes olmak üzere, ventriküler aritmi bozukluklarına ilişkin risk artışı bulunmaktadır.

- Levodopa (karbidopaya bağlı)

Levodopa plazmatik konsantrasyonlarının düşüşünü içeren karbidopanın absorpsiyonunun inhibisyonu.

Levodopanın olası dozaj ayarlaması ve klinik gözlem yapılmalıdır.

Metronidazol ile ilgili

Birlikte kullanılması önerilmeyen:

- Busulfan

Yüksek doz busulfan ile metronidazol kullanıldığında, busulfan konsantrasyonları ikiye katlanır.

- Disülfiram

Delüzyonel veya konfüzyonel durum oluşabilir.

- Alkol

Antabus etki (disülfiram benzeri reaksiyon, yani sıcak basması, kızarıklık, kusma, taşikardi). METİRASİN ile tedavi sırasında ve sonrasında en az 48 saat boyunca alkollü içecekler ve alkol içeren tıbbi ürünler almaktan kaçınılmalıdır.

Birlikte kullanıldığında, özel önlem gerektiren:

- Oral antikoagülanlar

Oral antikoagülan etkisinin artması ve hepatik metabolizmada azalma nedeniyle kanama riski.

Protrombin zamanının daha sık kontrolü ve INR'nin izlenmesi gerekir. Bir imidazol ile tedavi sırasında ve sonrasında takip eden 8 gün boyunca oral antikoagülan dozunun ayarlanması gerekir.

- Enzim indükleyici antikonvülzanlar (karbamazepin, fosfenitoin, fenobarbital, fenitoin, primidon)

Metronidazolün indükleyici tarafından hepatik metabolizması arttığından plazma konsantrasyonlarında azalma görülebilir.

İndükleyiciler ile tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra metronidazol dozunun klinik izlemi ve ayarlanması gerekebilir.

- Rifampisin

Metronidazolün rifampisin ile hepatik metabolizması arttığından plazma konsantrasyonlarında azalma görülebilir.

Rifampisin tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra metronidazol dozunun klinik izlemi ve ayarlanması gerekebilir.

- Lityum

Lityum toksisitesinde artış görülebilir. Lityum konsantrasyonlarının izlemi ve lityum dozunun ayarlanması gerekebilir.

Birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi gereken:

- 5-Floroürasil (ekstrapolasyon yoluyla tegafur ve kapesitabin)

Metronidazol 5-floroürasilin klirensini azaltır ve böylece 5-floroürasilin artan toksisitesi ile sonuçlanabilir.

INR dengesizliği ile ilişkili spesifik problemler

- Antibiyotiklerle tedavi gören hastalarda, çok sayıda oral antikoagülan terapisinin artan aktivitesi bildirilmiştir. Enfeksiyon veya inflamasyon durumu, yaş ve hastanın genel sağlığı, risk faktörleri olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, enfeksiyöz hastalığın bölümünü tespit etmek ve INR dengesizliğinin başlangıcını tedavi etmek zordur. Ancak, florokinolin, makrolid, siklin, kotrimoksazol ve bazı sefalosporinler gibi bazı antibiyotik sınıfları bu duruma daha çok neden olurlar.

Laboratuvar testleri ile etkileşimler

Metronidazol treponemaları azaltabilir ve Nelson testinde yanlış pozitif sonuç verebilir.

Dikkate alınması gereken diğer etkileşimler

Siklosporin.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

METİRASİN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

METİRASİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

METİRASİN gebe bir kadına tıbbi zorunluluk durumunda risk yarar durumu göz önüne alınarak doktor kararı ile verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Spiramisin ve metronidazol anne sütüne geçtiği için, METİRASİN emzirme döneminde kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bildirilmemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar vertigo, konfüzyon, halüsinasyonlar veya konvülsiyonlara karşı uyarılmalı ve bu semptomların meydana gelmesi halinde araç veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar esnasında gözlemlenen METİRASİN'e bağlı istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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).

Spiramisin ile ilgili

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Hemolitik anemi vakaları, lökopeni, nütropeni (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Geçici ve ara sıra meydana gelen parestezi

Yaygın: Geçici disguzi

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: QT aralığının uzaması, ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, kalp durmasına yol açabilecek torsade de pointes (Bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kusma, mide ağrıları, ishal

Çok seyrek: Psödomembranöz kolit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

Bilinmiyor: Mikst, kolestatik hepatit veya daha seyrek olarak sitolitik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Bilinmiyor: Ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, anafilaktik şok, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut generalize ekzantematöz püstülozis (bkz. Bölüm 4.4)

Metronidazol ile ilgili**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Agranülositoz, nötropeni, trombositopeni, pansitopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Konfüzyon, halüsinasyon

Bilinmiyor: Depresif ruh hali, intihar düşüncesi ile seyredabilen paranoya ve/veya deliryum dahil psikotik reaksiyonlar (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: İlacın kesilmesi durumunda düzelebilen ensefalopati ve subakut serebellar sendromu (örneğin, ataksi, dizartri, yürüyüş bozukluğu, nistagmus ve tremor), baş ağrısı, vertigo, konfüzyon, konvülsiyon

Bilinmiyor: Periferik duyuşal nöropati, aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Bulanık görme, diplopi, miyopi, görme keskinliğinde azalma ve renkli görmede değişiklik gibi geçici görme bozuklukları

Bilinmiyor: Optik nöropati/nöritis.

Gastrointestinal hastalıkları

Bilinmiyor: Tedavi durdurulduğunda geri dönüşümlü olan pankreatit vakaları, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve diyare gibi gastro-intestinal bozukluklar, ağız kuruluğu hissi ile glossit, stomatit, tat bozukluğu, paslı dil/dilde renk değişimi (mantar üremesine bağlı), anoreksi

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, ALP) artış, bazen sarılık ile birlikte kolestatik hepatit veya mikst hepatit ve hepatoselüler karaciğer hasarı bildirilmiştir. Diğer antibiyotiklerle kombine olarak metronidazol ile tedavi edilen hastalarda karaciğer transplantasyonu gerektiren karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ateşli deri döküntüleri, akut generalize ekzantematöz püstülozis, kaşıntı, yüz kızarıklığı (flushing) (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu, eritema multiforme, ürtiker, anjiyoödem, anafilaktik şok, fiks ilaç erupsiyonu

Kas iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Miyalji, artralji.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: Ürünün metabolizmasından kaynaklanan suda çözünür pigmentlerin varlığı nedeniyle idrarın kırmızımsı kahverengi bir renkte görünümü

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ateş

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

METİRASİN için spesifik antidot yoktur. Doz aşımı durumunda hastalara semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Spiramisin ile ilişkili;

Spiramisin için bilinen bir toksik doz yoktur.

Yüksek dozlarda beklenen belirtiler; mide bulantısı, kusma, ishal.

Yüksek dozlarda spiramisin ile tedavi edilen yenidoğanlarda ve QT aralığı uzaması riski bulunan hastalarda spiramisinin intravenöz uygulanması sonrasında, tedavinin durdurulması ile iyileşen QT aralığında uzama vakaları gözlenmiştir. Spiramisin doz aşımı söz konusu olursa, özellikle diğer risk faktörleri mevcutsa (hipokalemi, konjenital QTc aralığı uzaması, QT aralığını uzatan ve/veya torsades de pointesi indükleyen diğer ilaçlarla eş zamanlı kullanım) QT aralığının ölçülmesi için EKG önerilmektedir.

Metronidazol ile ilişkili;

İntihar girişimlerinde ve kazara aşırı doz vakalarında 12 g'a kadar tek doz uygulaması bildirilmiştir. Semptomlar kusma, ataksi ve oryantasyon bozukluğu şeklindedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, antibakteriyel kombinasyonları

ATC kodu: J01RA04

Bu ilaç, bir makrolid antibiyotiği olan spiramisin ve nitro-5-imidazol antibiyotiği olan metronidazolün yalnızca stomatolojik enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibakteriyel bir birleşimidir.

Antibakteriyel aktivite spektrumu:

Spiramisin:

Duyarlı suşlardan ara suşlara ve ara suşlardan dirençli suşlara değişen MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

Duyarlı: ≤ 1 mg/l ve Dirençli: > 4 mg/l

Direnç prevalansı, bazı türler için coğrafya ve zaman dikkate alınarak değiştirilebilir. Bu sebeple, özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi ederken, yerel direnç prevalansına ilişkin bilgiye sahip olunması faydalıdır. Bu veriler sadece, bu antibiyotiğe karşı bir bakteriyel suşun duyarlılık olasılığını belirtilen kılavuzlardır.

Belirli bakteriyel türler için tespit edilen direnç prevalansındaki değişkenlikler, aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Kategoriler	Direnç insidansı (>%10) (aralık)
<u>Duyarlı türler</u>	
Gram pozitif aeroblar	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Enterococci</i>	%50-70
<i>Rhodococcus equi</i>	
Metisiline duyarlı <i>Staphylococcus</i>	
Metisiline dirençli <i>Staphylococcus</i> *	%70-80
<i>Streptococcus B</i>	
Sınıflandırılmamış <i>Streptococcus</i>	%30-40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	%35-70
<i>Streptococcus pyogenes</i>	%16-31
Gram negatif aeroblar	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Moraxella</i>	

Gram negatif aeroblar <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteria</i> <i>Haemophilus</i> <i>Pseudomonas</i> Anaeroblar <i>Fusobacterium</i> Diğer <i>Mycoplasma hominis</i>	
---	--

Spiramisin, *in vitro* ve *in vivo* olarak *Toxoplasma gondii* üzerinde etkiye sahiptir.

*Tüm stafilokokların metisilin için direnç insidansı yaklaşık olarak %30 ile 50'dir ve temel olarak hastanelerde bulunmaktadır.

Metronidazol:

Duyarlı suşlardan ara suşlara ve ara suşlardan dirençli suşlara değişen MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

Duyarlı: ≤ 4 mg/l ve Dirençli: > 4 mg/l

Direnç prevalansı, bazı türler için coğrafya ve zaman dikkate alınarak değiştirilebilir. Bu sebeple, özellikle ciddi enfeksiyonları tedavi ederken, yerel direnç prevalansına ilişkin bilgiye sahip olunması faydalıdır. Bu veriler sadece, bu antibiyotiğe karşı bir bakteriyel suşun duyarlılık olasılığını belirtilen kılavuzlardır.

Belirli bakteriyel türler için tespit edilen direnç prevalansındaki değişkenlikler, aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Kategoriler	Direnç insidansı (>%10) (aralık)
<u>Duyarlı türler</u> Gram negatif aeroblar <i>Helicobacter pylori</i>	%30

Anaeroblar <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bilophila</i> <i>Clostridium</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Veillonella</i> <u>Dirençli suşlar</u> Gram pozitif aeroblar <i>Actinomyces</i> Anaeroblar <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> Antiparaziter aktivite <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	%60-70 %20-30
---	-----------------------------

Sinerjizm: İzolasyondaki ve kombinasyondaki iki ürün için ortalama MİK değerleri, belirli duyarlı bakteri suşlarının inhibe edilmesinde sinerjizmin olduğunu göstermektedir.

Bacteroides fragilis için, yaklaşık 16 kat daha az spiramisin ve 4 kat daha az metronidazol gerekir.

MİK (mcg/ml)		
<i>Bacteroides</i> suşları	<i>Melaninogenic</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
Sadece metronidazol	0,25	0,5
Metronidazol+ 0,125 mcg/ml spiramisin	0,062	0,125
Sadece spiramisin	2	32
Spiramisin + 0,125 mcg/ml metronidazol	0,125	2

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Spiramisin

Emilim:

Spiramisinin emilimi hızlı fakat tam değildir. Besin alımının spiramisin emilimi üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.

Dağılım:

6 MIU oral bir dozdan sonra, C_{max} değeri 3,3 mcg/ml'dir.

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 8 saattir.

Spiramisin CSF'ye (serebrospinal sıvı) geçmez fakat anne sütüne geçer.

Yalnızca %10'u plazma proteinlerine bağlanır.

Tükürük ve dokulara penetrasyonu büyük ölçüdedir (akciğer: 20-60 mcg/g, bademcik: 20-80 mcg/g, enfekte sinüs: 75-110 mcg/g, kemik: 5-100 mcg/g).

Tedavinin sonlandırılmasından 10 gün sonra, dalak, karaciğer ve böbrekte 5 ila 7 mcg/g aktif madde kalır.

Makrolidler fagositlere (polinükleer nötrofiller, monositler, peritonal makrofajlar ve dust hücreleri) penetre olur ve burada akümüle olur.

İnsanlarda intrafagositer konsantrasyonlar yüksektir.

Bu özellikler makrolidlerin intraselüler bakteriler üzerindeki etkinliğini açıklar.

Biyotransformasyon:

Spiramisin, karaciğerde metabolize olur ve bunun sonucunda kimyasal olarak tanımlanamamış olmakla birlikte aktif metabolitler oluşur.

Eliminasyon:

Uygulanan dozun %10'u idrarla atılır.

Safra ile atılım çok önemlidir: Serum konsantrasyonlarından 15 ila 40 kat daha yüksek konsantrasyonlar.

Spiramisin önemli bir miktarda feçeste bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Metronidazol

Emilim:

Metronidazol oral yoldan verildiğinde, 1 saat içinde en az %80 oranında hızla absorbe olur.

Oral uygulamadan sonra pik plazma konsantrasyonları intravenöz uygulama ile benzerdir.

Oral yol ile biyoyararlanım %100'dür ve gıda alımı ile önemli ölçüde değişmez.

Dağılım:

500 mg'lık tek bir doz verildikten yaklaşık 1 saat sonra, C_{max} yaklaşık 10mcg/ml'dir. 3 saat sonra ortalama serum konsantrasyonu 13,5 mcg/ml'dir.

Metronidazol plazma yarı ömrü 8-10 saat arasındadır.

Plazma proteinlerine bağlanma oranı %20'den daha azdır.

Görünür dağılım hacmi önemlidir, yaklaşık 40 l (0,65 l/kg)'dir.

Difüzyon hızlı ve önemlidir; akciğer, böbrek, karaciğer, safra, serebrospinal sıvı, deri, seminal sıvı, vajinal sekresyon konsantrasyonları serum değerlerine benzerdir.

Metronidazol plasenta bariyerini aşar ve anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:

Metronidazol karaciğerde başlıca iki metabolite metabolize olur:

- Alkol metaboliti; anaerob bakteriler üzerinde metronidazolün yaklaşık %30'u kadar bakterisidal aktiviteye ve 11 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahip ana metabolittir.
- Asit metaboliti; düşük miktarda bulunur, ana ilaç aktivitesinin yalnızca %5'i kadar bakterisit etkisine sahiptir.

Eliminasyon:

Yüksek karaciğer ve safra konsantrasyonuna sahiptir. Kolik ve fekal konsantrasyonları düşüktür. Metronidazol, başlıca idrarla atılır. Metronidazol ve idrarla atılan okside olmuş metabolitleri, uygulanan dozun yaklaşık %35 ila %65'ini oluşturur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

Oral vestibüler bölgede dağılım

METİRASİN kombinasyonunun her iki etkin maddesi (spiramisin-metronidazol) de tükürük, gingival doku ve alveolar kemik içerisinde konsantre olur.

Spiramisin ve metronidazolün konsantrasyonları, 0,75 MIU spiramisin ve 125 mg metronidazol dozlarındaki 2 spiramisin/metronidazol tabletinin uygulanmasından 2 saat sonra insanlarda belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir:

Konsantrasyonlar	Serum (mcg/ml)	Tükürük (mcg/ml)	Gingival doku (mcg/ml)	Alveolar kemik (mcg/ml)
Spiramisin	0,68 ± 0,22	1,54 ± 0,41	26,63 ± 9,65	113,9 ± 41,16
Metronidazol	35,03 ± 12,35	15,32 ± 3,16	7,43 ± 6,34	5,73 ± 2,72

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Prejelatinize nişasta

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Sodyum nişasta glikolat (tip A)

Mikrokristal selüloz

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil selüloz

Makrogol 6000

Titanyum dioksit (E171)

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde 2 adet blister plaket (toplam 10 adet veya 14 adet film kaplı tablet) ve kullanım kılavuzu bulunmaktadır.

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

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

239/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ