

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ



### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEKSAMET 8 mg/2 mL Enjeksiyonluk Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir 2 mL'lik ampulde;

#### Etkin madde:

8 mg deksametazon fosfata eşdeğer deksametazon sodyum fosfat içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Kreatinin	16 mg
Sodyum sitrat	20 mg
Sodyum metabisüfit	2 mg
Metil paraben	3 mg
Propil paraben	0.4 mg
Enjeksiyonluk su k.m	2 mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

2 mL' lik ampul çözeltisi

Hemen hemen renksiz, karakteristik kokulu, berrak çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DEKSAMET Ampul, kortikosteroidlerle tedaviye cevap veren enflamatuvar, romatizmal ve alerjik vakalarda kullanılır.

DEKSAMET Ampul'ün endike olduğu hastalıkların başlıcaları şunlardır:

- Alerjik hastalıklar: Anafilaktik şok, ilaç veya transfüzyondan ileri gelen alerjik reaksiyonlar, akut astma, serum hastalığı, anjionörotik ödem, larinks ödemi, akut dermatozlar, (Transfüzyon reaksiyonlarının meydana gelmesinden şüphe edilen durumlarda transfüzyondan önce DEKSAMET Ampul tatbik edilmelidir).
- Romatizmal hastalıklar: Evolutif kronik poliartrit, akut mafsalsomatizması, romatoid artrit (juvenil romatoid artrit dahil), psoriatik artrit, osteoartrit, spondilit, sinovit, tendosinovit, bursit
- Endokrin bozukluklar: Bilinen tedaviye cevap vermeyen şoklar (Adrenal yetmezlikten şüphe ediliyorsa). Addison hastalığı, sürrenalektomi gibi akut adrenal yetmezlikler;



konjenital adrenal hiperplazi, non-suppuratif tiroid, kanser ile birlikte görülen hiperkalsemi. Akut adreno kortikal yetmezlikte, uygulanan serum fizyolojik DEKSAMET Ampul ilave edilebilir.

- Dermatolojik hastalıklar: Psoriasis, seboreik dermatit, ekfoliyatif dermatit, pemphigus, dermatomyositis, skleroderma
- Kollagen hastalıkları: Sistemik lupus erythematosus, akut romatizmal kardit. Solunum sistemi hastalıkları: Akut, ağır ve dissemine pulmoner tüberküloz (Antitüberküloz ilaçlarla beraber), aspirasyon pnömoniti, amfizem, akciğer granulomatozu, semptomatik sarcoidosis, Loeffler sendromu, berylliosis
- Oftalmik hastalıklar: Konjonktivit, keratit, kerato-konjonktivit, sklerit, episklerit, uveit, korioretinit, sempatik oftalmi, iritis, iridosiklit, herpes zoster oftalmikus (Herpes simpleks değil), optik nevrit, retrobulber nevrit
- Hematolojik bozukluklar: İdiopatik trombositopenik purpura (İ.M. yolla uygulanması kontrendikedir), trombositopeni, hemolitik anemi, eritroblastopeni, konjenital hipoplastik anemi
- Neoplastik hastalıklar: Lösemi ve lenfomalar, Hodgkin hastalığı, lenfosarkom
- Ödeme yol açan hastalıklar: İdiopatik veya lupus erythematosus'un neden olduğu nefrotik sendrom
- Gastrointestinal sistem hastalıkları: Ülseratif kolit, terminal ileit
- Beyin ödemi : Primer veya metastatik beyin tümörlerinin, kraniyotominin veya sadmelerin yol açtığı beyin ödemleri (Operasyon veya diğer spesifik tedavilerde uygulanmak kaydıyla). İntralezyonel tatbik gerektiren durumlar: Keloidler; lokalize enflamatuar lichen planus, granuloma annulare, lichen simplex chronicus lezyonları; psoriatik lekeler, discoid lupus erythematosus, Necrobiosis lipoidica diabetorum, alopecia areata
- Diğer hastalıklar: Nörolojik veya miyokarda ait semptomlara yol açan trichinosis. Subaraknoid bloka yol açan veya açma ihtimali güçlü olan menenjit tüberküloz (Antitüberküloz ilaçlarla beraber), periarteritis nodosa, Chauffard-Still sendromu

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

4 mg deksametazon 21-fosfat, 100 mg hidrokortison'unkine eşdeğer bir terapötik tesir temin eder. Genellikle 4-20 mg'lık dozlarda verilirse de günde 80 mg hiçbir zaman aşılmamalıdır.

Doz genellikle hastalığın türü ve şiddeti ve hastanın reaksiyonuna göre ayarlanır. İntravenöz ve intramüsküler enjeksiyonlar akut hastalıklar için tavsiye edilir. Akut devre geçer geçmez 4-5 saat sonra verilmelidir.



Akut alerjik hastalıklarda aşağıdaki tatbik şekli tavsiye edilir.

Birinci gün :	1 -2 mL DEKSAMET Ampul (intramüsküler olarak)
İkinci gün:	Günde 2 defa 2 deksametazon tablet 0.75 mg
Üçüncü gün:	Günde 2 defa 2 deksametazon tablet 0.75 mg
Dördüncü gün:	Günde 2 defa 1 deksametazon tablet 0.75 mg
Beşinci gün:	Günde 1 defa 1 deksametazon tablet 0.75 mg
Altıncı gün:	Günde 1 defa 1 deksametazon tablet 0.75 mg
Yedinci gün:	Tedavi kesilir.
Sekizinci gün:	Hekim ziyaret edilir.

Bu suretle sürdozaj tehlikesi önlenmiş olur.

Genellikle, glukokortikoid dozu durumun şiddetine (ciddiyetine) ve hasta yanıtına bağlıdır. Belirli durumlarda, örneğin stres halinde, ekstra doz ayarlamaları gerekli olabilir.

Eğer birkaç gün içinde istenen yanıt alınmadıysa, glukokortikoid tedavisi sonlandırılmalıdır.

#### Yetişkinler ve Yaşlılar

Hastalık kontrol altına alındığında, hasta sürekli izleme ve gözetim altında tutularak doz azaltılmalı veya uygun olan en düşük seviyeye kadar, gittikçe azaltılarak sonlandırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Yaşamı tehdit eden akut durumlarda (örn. anaflaksi, şiddetli akut astım), büyük ölçüde daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Serebral ödem (yetişkinler): tatmin edici bir sonuç alınana kadar ilk doz 8-16 mg İ.V.'nin ardından 6 saatte bir 5 mg I.V. veya I.M.. Beyin ameliyatında, operasyonun üstünden birkaç gün geçene kadar bu dozlar gerekli olabilir. Sonrasında, dozların kademeli olarak azaltılarak sonlandırılması gerekir. Beyin tümörleriyle ilişkili intrakraniyal basıncın artışı, sürekli tedavi ile etkisiz hale getirilebilir. Lokal tedavi için, aşağıdaki dozlar önerilmektedir:

- İntra-artiküler: 1.6-3 mg büyük eklemler  
0.6-0.8 mg küçük eklemler
- İntrabursal: 1.6-3 mg
- Tendon kılıflarında: 0.3-0.8 mg

Bu enjeksiyonların sıklığı 3-5 günde birden 2-3 haftada bire kadar değişebilir.

Ülseratif kolit vakalarında rektal damla (drip): 120 mL salin içinde seyreltilmiş 4 mg

#### Uygulama şekli:

Enjeksiyon için anatomik yapı çok iyi bilinmelidir. intervertebral mafsallara katıyen enjeksiyon yapılmamalıdır.



Enjeksiyona başlamadan önce iğnenin istenen yere ulaşıp ulaşmadığını anlamak için sıvı çekilmelidir.

Lokal anesteziye ihtiyaç yok ise de çok hassas şahıslarda intraartiküler kortikosteroid tatbikinden önce, yumuşak dokuya anestezi madde enjekte edilebilir. Enjeksiyondan sonra hasta mafsalını çok oynatmamalıdır.

Gonokoksik, tüberkülotik menşeli spesifik artritlerde, intraartiküler enjeksiyon yapılmamalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda, deksametazon başlangıç dozu hastalığın durumuna göre değişebilir. Başlangıç dozu aralığı 0.02- 0.3 mg/kg/gün' dür ve 3 ya da 4 doza bölünmüş olarak verilir. Doz gereklilikleri değişkendir ve bireysel ihtiyaçlara göre değiştirilmesi gerekebilir. Genellikle günde, vücut ağırlığının 0.2 mg/kg'ı ila 0.4 mg/kg'ı.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Yapılan klinik çalışmalar, 65 yaş ve üstündeki hastaların genç deneklerden farklı yanıt verip vermediğinin belirlenmesi için bu gruptan yeterli sayıda hasta içermemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç denekler arasında yanıtta farklılık tanımlanmamıştır. Genel anlamda yaşlı bir hasta için doz seçimi dikkatli yapılmalı ve daima doz aralığının en düşük dozu ile tedaviye başlanmalı ve bu grupta daha yüksek olan azalan karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonu frekansı ve eşzamanlı hastalık veya diğer ilaçlarla tedavi göz önüne alınmalıdır. Özellikle kortikosteroid tedavisi gören yaşlı hastalarda artan diabetes mellitus, sıvı tutulumu ve hipertansiyon riski göz önüne alınmalıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Müstahzarın etkin maddesine karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen şahıslarda, akut enfeksiyonlarda, sistemik fungal enfeksiyonlarda, herpes zoster'de ve gözünde ülserli herpes simpleks olanlarda immunolojik cevap ve enflamatuar reaksiyonlara karıştığı için kontrendikedir. Canlı aşı uygulaması kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tedavi dozlarında yan tesirler meydana gelebilir. Bu yüzden doz kademeli olarak yavaş yavaş artırılmalıdır. Kortikosteroid kullanımı bazı oluşmakta olan hastalıkların belirtilerini



maskeleyebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar için kullanılan nitromavi - tetrazolin testinin çıkmasına yol açabilir.

Kortikosteroidler latent amibiyazisi aktive edebilirler. Bu yüzden kortikosteroid tedavisine başlanmadan önce latent veya aktif bir amibiyazisin olup olmadığı kontrol edilmeli ayrıca nedeni bilinmeyen diyarelere karşı dikkatli olunmalıdır.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı optik sinirlerde hasara yol açabilir. Buna bağlı olarak subkapsüler katarakt ve glokom görülebilir. Oral kortikosteroid optik nörit kullanımında önerilmez ve yeni riskli olayların artmasına yol açabilir.

Kortikosteroidler aktif oküler herpes simpleksde kullanılmaması gerekir. Bazı kişilerde intraoküler baskı artabilir. Steroid tedavisi 6 haftadan fazla devam ederse, intraoküler baskının takip edilmesi gerekir.

Normal ve yüksek doz hidrokortizon veya kortizon kullanımı kan basıncında yükselmeye, su ve tuz retansiyonuna ve potasyum atılımının artmasına neden olabilir. Bu etkiler yüksek dozda kullanım hariç sentetik türevlerde daha az görülebilir. Diyetle tuz kısıtlaması ve potasyum suplementasyonu gerekli olabilir. Kortikosteroidlerin hepsi kalsiyum atılımını artırır. Ödem sonucu oluşan su retansiyonu ve potasyum kaybı, kortikosteroid kullanımı ile oluşurken, bu ajanlar konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Canlı virüs aşılı kortikosteroidlerin immünosupresif dozlarındaki kullanımında kontrendikedir. Yine bu dozlardaki kortikosteroid kullanımı ile inaktif bakteri ve virüs aşılarının uygulanmasından sonra beklenen serum antikor cevabı oluşmayabilir. Addison hastalığında olduğu gibi kortikosteroid replasman tedavisi gören hastalarda immünizasyon prosedürü uygulanabilir.

Su çiçeği ve kızamık, kortikosteroid kullanan pediyatrik ve yetişkin hastalarda görüldüğünde çok ciddi hatta ölümcül bile olabilir. Su çiçeği ve kızamık olan pediyatrik ve yetişkin hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir. Hastalığın temelini oluşturan ve/veya öncesindeki kortikosteroid tedavisinin riske katkısı bilinmemektedir. Su çiçeğine yakalanılırsa, profilaksi ile varicella zoster immun globulin (VZIG) endike olabilir. Kızamığa yakalanılırsa profilaksi ile immunglobulin (IG), su çiçeği gelişirse, antiviral ajanlar ile tedavinin dikkate alınması gerekir.

Strongyloides enfeksiyonlarından şüphelenilen hastalarda kortikosteroidler çok dikkatli kullanılmalıdır. Kortikosteroid kullanan bazı immünsüpresif hastalarda strongyloides





hiperenfeksiyonları ile yaygın lavral hareket görülmektedir. Buna ciddi enterokolitler ve potansiyel fatal gram (-) septisemi eşlik eder.

Aktif tüberkülozu olan bireylerde uygun bir antitüberküloz ajanla birlikte kortikosteroid kullanılabilir. Latent tüberkülozu veya tüberküloz reaktivasyonu olan kortikosteroid endikasyonundaki hastalara hastalığın reaktive olması ile ilgili ciddi bir inceleme yapılması gerekir. Bu tip hastalara; uzun süreli kortikosteroid tedavisi uygulanacak ise kemoproflaktik takviye yapılmalıdır.

Kortikosteroidler birden kesilmemeli aşamalı olarak doz azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. Aksi takdirde adrenal korteks yetmezliğinin de eşlik ettiği ateş, miyalji, artralji ve malasi gibi semptomlar görülebilir.

Hipotiroidi ve sirozu olan hastalarda kortikosteroidlerin etkisi daha da artmış olarak görülür. Oküler herpes simpleksi olan hastalarda korneal perforasyon olasılığı nedeniyle kortikosteroidlerin kullanımı konusunda ihtiyatlı olunmalıdır.

Kortikosteroid kullanımı ile fiziksel düzensizlikler görülebilir. Ayrıca öfori, insomni, karakter değişimi, şiddetli depresyon ve gözle görülür psikotik manifestasyonlar olabilir. Kortikosteroid kullanımı ile duygusal küntlük veya psikotik eğilim tablosu ağırlaşabilir. Hipoprotrombinemisi olan hastalarda kortikosteroid ile birlikte aspirin kullanılması konusunda ihtiyatlı olunmalıdır. Nonspesifik ülseratif kolit, piyojenik inflamasyonlar, divertikülit, yeni barsak anastomozu, aktif veya latent peptik ülser, diabetes mellitus, renal yetmezlik, hipertansiyon, osteoporoz ve miyastenia gravis vakalarında steroidler dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek dozlarda peritoneal ve gastrointestinal iritasyona rastlanmıştır. Hiperkortikozmin bir komplikasyonu olarak da yağ embolisi rapor edilmiştir.

Yüksek doz kortikosteroid kullanıldığında ilacın yemeklerden sonra alınmasının daha uygun olacağını hatta yemek aralarında antasit alınmasının peptik ülserle karşı bir koruma oluşturacağı bildirilmektedir. Steroidler bazı hastalarda motiliteyi ve spermatoz sayısını artırabilir veya azaltabilir. Sistemik fungal enfeksiyonların şiddetlenmesine neden olabilir. Ancak spesifik antifungal tedavi uygulanacak ise glukokortikoid tedavisine başlanabilir. Çocuklarda kortikosteroidlerin etkinlik ve güvenliği, çocuklarda ve yetişkinlerde benzer olan kortikosteroidlerin etkisinin gidişine bağlıdır. Yayımlanan çalışmalar, nefrotik sendrom (2 yaşından büyük hastalar), agresif lenfoma ve lösemi (1 aylıktan büyük hastalar) tedavisi gören pediyatrik hastalarda kanıtlanmıştır.

Çocuklardaki kortikosteroid kullanımı için şiddetli astım ve hırıltı gibi diğer endikasyonlar için; yetişkinlerde yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar baz alınır. Sonuç olarak, hastalığın



ve onun patofizyolojisinin yönünün, her iki popülasyonda aynı olduğu düşünülür. Yetişkinlerdeki gibi çocuklarda da; kan basıncı, kilo, boy, intraoküler basınç ve enfeksiyon varlığının klinik değerlendirmesi, psikososyal bozukluk, tromboembolizm, peptik ülser, katarakt ve osteoporozun sıklığı dikkatle gözlenmesi gerekir. Sistemik dolaşıma katılan kortikosteroidler dahil kortikosteroid kullanan çocuklarda büyüme hızında yavaşlama gözlenebilir.

Kortikosteroid kullanan çocukların doğrusal büyümesinin izlenmesi gerekir. Devamlı tedavinin olası büyüme etkisi, elde edilen klinik yarar ve tedavi alternatiflerinin kullanılabilirliğine karşı değerlendirilmelidir. Kortikosteroidlerin olası büyüme etkisini minimize etmek için çocuklarda, en az etkili doz kullanılmalıdır.

65 yaşında ve üzerindeki yaşlılarda, yetişkinlerdeki yanıtı göre farklılık olup olmadığı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Diğer bildirilen klinik çalışmalarda ise, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılıklar görülmemiştir. Böbrek, karaciğer veya kalp fonksiyonu azalmasının ve eşlik eden hastalığın veya diğer ilaç tedavisinin aşırı sıklığı dikkate alınarak, genellikle dozaj aralığının düşüğünden başlayıp, geriyatrik popülasyonda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Özellikle kortikosteroidler ile tedavi edilen yaşlı hastalarda diyabet, sıvı retansiyonu ve hipertansiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)' dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilmektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Rifampisin, rifabutin, efedrin, karbamzepin, fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, primidon ve aminoglutetimid; kortikosteroidlerin metabolizmasını geliştirir ve terapötik etkileri azalabilir. Antikolinesterazların etkileri, miyastenya gravisteki kortikosteroidler ile antagonize olur. Hipoglisemik ajanlar (insülin de dâhil olmak üzere), anti-hipertansifler, kardiyak glikozitler ve diüretiklerin istenen etkileri kortikosteroidlerle antagonize olur ve asetazolamit, kıvrım diüretikler, tiazid diüretikler ve karbenoksolonun hipokalemik etkileri artar. Kumarin antikoagülanların etkisi, eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile artabilir ve spontane kanamadan kaçınmak için INR veya protrombin zamanının yakından izlenmesi gerekebilir. Salisilatların renal klerensi, kortikosteroidlerle artar ve steroidin kesilmesi, salisilat intoksikasyonu ile sonuçlanabilir. Hipoprotrombinemi olan hastalarda salisilatlarla etkileşim olabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.



#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C' dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Deksametazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun doğum kontrolü yöntemi uygulamaları önerilir.

##### **Gebelik dönemi**

Kortikosteroidlerin hamile kadınlarda kullanımı sonucunda teratojen etki ile ilgili kontrollü ve yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak DEKSAMET Ampul gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Kortikosteroidler sadece doktor kontrolünde ve annenin alacağı faydanın fetüse verilecek zarardan daha fazla olması halinde kullanılabilir.

Hamilelik sırasında yüksek miktarda kortikosteroid alındığında çıkabilecek hipoadrenalizm belirtileri dikkatle takip edilmelidir.

Deksametazon 21-fosfat için, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. DEKSAMET Ampul gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

Kortikosteroidler anne sütüne geçer. Bu durum çocukta büyümenin baskılanması ve endojen kortikosteroid yapımının zarar görmesi gibi istenmeyen etkilere neden olur. Bu nedenle farmakolojik dozda kortikosteroid alan annelerin emzirmemesi tavsiye edilir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Steroidler, bazı hastalarda sperm sayısını ve hareket edebilme yeteneğini artırabilir veya düşürebilir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DEKSAMET Ampul'ün araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000





ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki yan etkiler DEKSAMET Ampul için bildirilmiştir ve sıklık derecesi bilinmemektedir (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonlar, yorgunluk, enfeksiyonların şiddetlenmesi veya maskelenmesi

#### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Menstrüel bozukluklar, Cushing sendromuna benzer tablo oluşumu, çocuklarda gelişim gecikmesi, özellikle travma, operasyon ve hastalık halleri gibi stres yaratan durumlarda sekonder adrenokortikal ve pituiter cevabın kaybolması, karbonhidrat toleransında azalma, latent diabetes mellitus'un manifest hale geçmesi, diabetiklerde insülin veya oral hipoglisemik ihtiyacında artma, hirsutizm  
Karbonhidrat ve glukoz toleransında azalma, hiperglisemi, glikozüri

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Protein katabolizmasına bağlı negatif azot dengesi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, intrakraniyel basınçta artma ve buna bağlı olarak papilla ödemi

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Posterior, subkapsüler katarakt, intraoküler basınçta artma, glokom, eksoftalmi

#### **Kardiyak hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği, tromboembolizm

#### **Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipertansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Bilinmiyor: Kanama ve delinme riski taşıyan peptik ülser, özellikle barsak enflamasyonlarında ince ve kalın barsak perforasyonları, pankreatit, abdominal distansiyon, ülseratif özofajit, karaciğer enzim seviyelerinde artış, iştahta artma, bulantı



### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Yaraların iyileşmesinde gecikme, hassas, ince cilt oluşumu; ekimozlar, eritema, terlemede artma, perineal bölgede yanma ve kaşınma, ( İ.V. uygulamadan sonra) alerjik dermatit, anjionörotik ödem

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Adale zafiyeti, steroid miyopatisi, adale kütlesi kaybı, osteoporoz, omurgada kompresyon kırıkları, femur ve humerus başında aseptik nekroz, uzun kemiklerde patolojik kırıklar, tendon rüptürü

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Sodyum retansiyonu, sıvı retansiyonu, potasyum kaybı, hipokalemik alkaloz

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Bilinmiyor: Tromboemboli, kilo ve iştahta artma, bulantı, psişik bozukluklar

### **Yalnız parenteral kortikosteroid tedavisi ile görülebilecek yan tesirler ise şunlardır:**

#### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Körlük

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Atrofi, hiper veya hipo pigmentasyon, steril abse

#### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: İntraartiküler uygulamayı takiben Charcot tipi artropati

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Glukokortikoidlerin aşırı dozda alınması ile akut reaksiyonlara ve ölüm vakalarına pek rastlanmaz. Kronik toksisite belirtileri de glukokortikoidlere aşırı hassasiyet gösterilmesine yol açacak özel bir durum yoksa, tedavi gerektirmez. Böyle bir özel durum mevcudiyetinde mide yıkanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Aşırı hassasiyet reaksiyonları ve anafilaksi görüldüğünde adrenalin ve aminofilin verilmeli, hasta ılık ve sessiz bir ortamda tutulmalıdır.

Deksametazon'un özel bir antidotu yoktur. Plazma yarı ömrü yaklaşık 190 dakikadır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik Kortikosteroidler

ATC kodu: H02AB02



DEKSAMET Ampul'ün etkin maddesi deksametazon, anti-inflamatuar aktivitesi yüksek bir glukokortikoid olup fluoro-prednizolon molekülünün 16 durumuna bir metil grubunun ilavesiyle meydana getirilmiştir. Sentezi yapılmış kortikosteroidlerde rastlanan birçok yan tesirin deksametazonda gerek şiddet gerek nispet bakımından az olması, diğer kortikosteroidlere tahammül edemeyen hastalarda kortikosteroid tedavisinin tatbikini mümkün kılar.

Anti-inflamatuar, antiromatizmal ve antialerjik tesiri bilinen kortikosteroidlerden daha üstün olmasına rağmen elektrolit dengesi üzerindeki tesiri ihmal edilebilecek derecede azdır. Diğer kortikosteroidlerle tedavi sırasında görülen iştahsızlık, kilo kaybı, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, adale zaafı gibi yan tesirlerin deksametazon ile tedavi edilenlerde görülmemesi, müstahzarın sodyum retansiyonuna ve potasyum kaybına yol açmaması (yüksek dozlarda kullanılması hariç) klinik uygulamada büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Su ve tuz retansiyonu meydana getirmemesine ilaveten hipertansiyona da sebep olmayışı, kardiyovasküler hastalıklara yakalanmış kişilerin çoğuna etkin bir tedavi imkanı vermektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Deksametazon, beyaz yada hemen hemen beyaz kristal tozdur. Aseton, metanol, anhydrous etanol ya da dioksan'da az çözünür. Kloroformda çok az çözünür. Eterde çok çok az çözünür, pratik olarak suda çözünmez.

Deksametazon 21-fosfat disodyum, hidrokortizon'a nazaran suda 3000 defa daha fazla çözüldüğünden, intramüsküler, intravenöz, intrasinoviyal enjeksiyonlar ve yumuşak doku infiltrasyonu için elverişlidir.

### Emilim:

Absorbsiyonu çok süratli olduğundan intramüsküler uygulamalarda intravenöz uygulamalardaki kadar seri cevap alınır. Mafsal içine enjekte edildikten sonraki iki saat içinde tesiri görülür.

Tedavi dozlarında kullanıldığında, yumuşak doku enjeksiyonları ve intrasinoviyal tatbikler, uzun süreli kortikosteroid tedavilerinde görülen hormonal tesirlere yol açmaz.

### Dağılım:

Diğer kortikosteroidlere göre plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlanır. Kortikosteroidler süratle vücuttaki dokulara dağılır.



**Biyotransformasyon:**

Kortikosteroidler çoğunlukla karaciğerde metabolize olur

**Eliminasyon:**

Bir kısmı ise böbreklerden idrarla atılır.

**Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:**

Veri bulunmamaktadır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

**Geriyatrik popülasyon:**

65 yaşında ve üzerindeki yaşlılarda, yetişkinlerdeki yanıtta göre farklılık olup olmadığı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Diğer bildirilen klinik çalışmalarda, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılıklar görülmemiştir. Özellikle diabetes mellitus, sıvı retansiyonu ve hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda kortikosteroid kullanımına dikkat edilmesi gerekir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda kortikosteroidlerin etkinlik ve güvenliği, yetişkinlerde de aynı olduğu gibi kortikosteroid etkilerinin iyi bilinen yönlerine dayandırılır.

**5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Müstahzarın içerdiği etkin madde klinikte uzun yıllardır kullanılan bir maddedir. Hakkındaki çalışmalar tamamlanmıştır. Kullanımı ile ilgili olarak görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (4.4, 4.6, 4.8, 4.9).

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kreatinin  
Sodyum sitrat  
Sodyum metabisülfid  
Metil paraben  
Propil paraben  
Enjeksiyonluk su

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3 Raf ömrü**

24 ay



**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

2 mL çözelti içeren 2 ml'lik amber renkli Tip I cam ampul  
1, 5, 50 ve 100 ampul içeren kutularda 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

OSEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52  
34820 Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0 (216) 320 45 50 (Pbx)

Fax: 0 (216) 320 41 45

**8. RUHSAT NUMARASI**

191/57

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.05.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 26.04.2005

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**





## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEKSAMET 8 mg/2 mL Enjeksiyonluk Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir 2 mL'lik ampulde;

#### Etkin madde:

8 mg deksametazon fosfata eşdeğer deksametazon sodyum fosfat içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Kreatinin	16 mg
Sodyum sitrat	20 mg
Sodyum metabisülfid	2 mg
Metil paraben	3 mg
Propil paraben	0.4 mg
Enjeksiyonluk su k.m	2 mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

2 mL' lik ampul çözeltisi

Hemen hemen renksiz, karakteristik kokulu, berrak çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DEKSAMET Ampul, kortikosteroidlerle tedaviye cevap veren enflamatuvar, romatizmal ve alerjik vakalarda kullanılır.

DEKSAMET Ampul'ün endike olduğu hastalıkların başlıcaları şunlardır:

- Alerjik hastalıklar: Anafilaktik şok, ilaç veya transfüzyondan ileri gelen alerjik reaksiyonlar, akut astma, serum hastalığı, anjionörotik ödem, larinks ödemi, akut dermatozlar, (Transfüzyon reaksiyonlarının meydana gelmesinden şüphe edilen durumlarda transfüzyondan önce DEKSAMET Ampul tatbik edilmelidir).
- Romatizmal hastalıklar: Evolutif kronik poliartrit, akut mafsalsomatizması, romatoid artrit (juvenil romatoid artrit dahil), psoriatik artrit, osteoartrit, spondilit, sinovit, tendosinovit, bursit
- Endokrin bozukluklar: Bilinen tedaviye cevap vermeyen şoklar (Adrenal yetmezlikten şüphe ediliyorsa). Addison hastalığı, sürrenalektomi gibi akut adrenal yetmezlikler;



konjenital adrenal hiperplazi, non-suppuratif tiroid, kanser ile birlikte görülen hiperkalsemi. Akut adreno kortikal yetmezlikte, uygulanan serum fizyolojike DEKSAMET Ampul ilave edilebilir.

- Dermatolojik hastalıklar: Psoriasis, seboreik dermatit, ekfoliatif dermatit, pemphigus, dermatomyositis, skleroderma
- Kollagen hastalıkları: Sistemik lupus erythematosus, akut romatizmal kardit. Solunum sistemi hastalıkları: Akut, ağır ve dissemine pulmoner tüberküloz (Antitüberküloz ilaçlarla beraber), aspirasyon pnömoniti, amfizem, akciğer granulomatozu, semptomatik sarcoidosis, Loeffler sendromu, berylliosis
- Oftalmik hastalıklar: Konjonktivit, keratit, kerato-konjonktivit, sklerit, episklerit, uveit, korioretinit, sempatik oftalmi, iritis, iridosiklit, herpes zoster oftalmikus (Herpes simpleks değil), optik nevrit, retrobülber nevrit
- Hematolojik bozukluklar: İdiopatik trombositopenik purpura (İ.M. yolla uygulanması kontrendikedir), trombositopeni, hemolitik anemi, eritroblastopeni, konjenital hipoplastik anemi
- Neoplastik hastalıklar: Lösemi ve lenfomalar, Hodgkin hastalığı, lenfosarkom
- Ödeme yol açan hastalıklar: İdiopatik veya lupus erythematosus'un neden olduğu nefrotik sendrom
- Gastrointestinal sistem hastalıkları: Ülseratif kolit, terminal ileit
- Beyin ödemi : Primer veya metastatik beyin tümörlerinin, kraniyotominin veya sadmelerin yol açtığı beyin ödemleri (Operasyon veya diğer spesifik tedavilerde uygulanmak kaydıyla). İntralezyonel tatbik gerektiren durumlar: Keloidler; lokalize enflamatuar lichen planus, granuloma annulare, lichen simplex chronicus lezyonları; psoriatik lekeler, discoid lupus erythematosus, Necrobiosis lipoidica diabetorum, alopecia areata
- Diğer hastalıklar: Nörolojik veya miyokarda ait semptomlara yol açan trichinosis. Subaraknoid bloka yol açan veya açma ihtimali güçlü olan menenjit tüberküloz (Antitüberküloz ilaçlarla beraber), periarteritis nodosa, Chauffard-Still sendromu

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

4 mg deksametazon 21-fosfat, 100 mg hidrokortison'unkine eşdeğer bir terapötik tesir temin eder. Genellikle 4-20 mg'lık dozlarda verilirse de günde 80 mg hiçbir zaman aşılmamalıdır.

Doz genellikle hastalığın türü ve şiddeti ve hastanın reaksiyonuna göre ayarlanır. İntravenöz ve intramüsküler enjeksiyonlar akut hastalıklar için tavsiye edilir. Akut devre geçer geçmez 4-5 saat sonra verilmelidir.



Akut alerjik hastalıklarda aşağıdaki tatbik şekli tavsiye edilir.

Birinci gün :	1 -2 mL DEKSAMET Ampul (intramüsküler olarak)
İkinci gün:	Günde 2 defa 2 deksametazon tablet 0.75 mg
Üçüncü gün:	Günde 2 defa 2 deksametazon tablet 0.75 mg
Dördüncü gün:	Günde 2 defa 1 deksametazon tablet 0.75 mg
Beşinci gün:	Günde 1 defa 1 deksametazon tablet 0.75 mg
Altıncı gün:	Günde 1 defa 1 deksametazon tablet 0.75 mg
Yedinci gün:	Tedavi kesilir.
Sekizinci gün:	Hekim ziyaret edilir.

Bu suretle sürdozaj tehlikesi önlenmiş olur.

Genellikle, glukokortikoid dozu durumun şiddetine (ciddiyetine) ve hasta yanıtına bağlıdır. Belirli durumlarda, örneğin stres halinde, ekstra doz ayarlamaları gerekli olabilir.

Eğer birkaç gün içinde istenen yanıt alınamadıysa, glukokortikoid tedavisi sonlandırılmalıdır.

#### Yetişkinler ve Yaşlılar

Hastalık kontrol altına alındığında, hasta sürekli izleme ve gözetim altında tutularak doz azaltılmalı veya uygun olan en düşük seviyeye kadar, gittikçe azaltılarak sonlandırılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Yaşamı tehdit eden akut durumlarda (örn. anafilaksi, şiddetli akut astım), büyük ölçüde daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Serebral ödem (yetişkinler): tatmin edici bir sonuç alınana kadar ilk doz 8-16 mg İ.V.'nin ardından 6 saatte bir 5 mg I.V. veya I.M.. Beyin ameliyatında, operasyonun üstünden birkaç gün geçene kadar bu dozlar gerekli olabilir. Sonrasında, dozların kademeli olarak azaltılarak sonlandırılması gerekir. Beyin tümörleriyle ilişkili intrakraniyal basıncın artışı, sürekli tedavi ile etkisiz hale getirilebilir. Lokal tedavi için, aşağıdaki dozlar önerilmektedir:

- İntra-artiküler: 1.6-3 mg büyük eklemler  
0.6-0.8 mg küçük eklemler
- İntrabursal: 1.6-3 mg
- Tendon kılıflarında: 0.3-0.8 mg

Bu enjeksiyonların sıklığı 3-5 günde birden 2-3 haftada bire kadar değişebilir.

Ülseratif kolit vakalarında rektal damla (drip): 120 mL salin içinde seyreltilmiş 4 mg

#### Uygulama şekli:

Enjeksiyon için anatomik yapı çok iyi bilinmelidir. intervertebral mafsallara katıyen enjeksiyon yapılmamalıdır.



Enjeksiyona başlamadan önce iğnenin istenen yere ulaşmış olup olmadığını anlamak için sinovyal sıvı çekilmelidir.

Lokal anesteziye ihtiyaç yok ise de çok hassas şahıslarda intraartiküler kortikosteroid tatbikinden önce, yumuşak dokuya anestezi madde enjekte edilebilir. Enjeksiyondan sonra hasta mafsalı çok oynatmamalıdır.

Gonokoksik, tüberkülotik menşeli spesifik artritlerde, intraartiküler enjeksiyon yapılmamalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar için özel bir doz ayarlaması bulunmamaktadır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda, deksametazon başlangıç dozu hastalığın durumuna göre değişebilir. Başlangıç dozu aralığı 0.02- 0.3 mg/kg/gün' dür ve 3 ya da 4 doza bölünmüş olarak verilir. Doz gereklilikleri değişkendir ve bireysel ihtiyaçlara göre değiştirilmesi gerekebilir. Genellikle günde, vücut ağırlığının 0.2 mg/kg'ı ile 0.4 mg/kg'ı.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Yapılan klinik çalışmalar, 65 yaş ve üstündeki hastaların genç deneklerden farklı yanıt verip vermediğinin belirlenmesi için bu gruptan yeterli sayıda hasta içermemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç denekler arasında yanıtta farklılık tanımlanmamıştır. Genel anlamda yaşlı bir hasta için doz seçimi dikkatli yapılmalı ve daima doz aralığının en düşük dozu ile tedaviye başlanmalı ve bu grupta daha yüksek olan azalan karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonu frekansı ve eşzamanlı hastalık veya diğer ilaçlarla tedavi göz önüne alınmalıdır. Özellikle kortikosteroid tedavisi gören yaşlı hastalarda artan diabetes mellitus, sıvı tutulumu ve hipertansiyon riski göz önüne alınmalıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Müstahzarın etkin maddesine karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen şahıslarda, akut enfeksiyonlarda, sistemik fungal enfeksiyonlarda, herpes zoster'de ve gözünde ülserli herpes simpleks olanlarda immunolojik cevap ve enflamatuar reaksiyonlara karıştığı için kontrendikedir. Canlı aşı uygulaması kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Tedavi dozlarında yan tesirler meydana gelebilir. Bu yüzden doz kademeli olarak yavaş yavaş arttırılmalıdır. Kortikosteroid kullanımı bazı oluşmakta olan hastalıkların belirtilerini



maskeleyebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar için kullanılan nitromavi - tetrazolin testinin çıkmasına yol açabilir.

Kortikosteroidler latent amibiyazisi aktive edebilirler. Bu yüzden kortikosteroid tedavisine başlanmadan önce latent veya aktif bir amibiyazisin olup olmadığı kontrol edilmeli ayrıca nedeni bilinmeyen diyarelere karşı dikkatli olunmalıdır.

Uzun süreli kortikosteroid kullanımı optik sinirlerde hasara yol açabilir. Buna bağlı olarak subkapsüler katarakt ve glokom görülebilir. Oral kortikosteroid optik nörit kullanımında önerilmez ve yeni riskli olayların artmasına yol açabilir.

Kortikosteroidler aktif oküler herpes simpleksde kullanılmaması gerekir. Bazı kişilerde intraoküler baskı artabilir. Steroid tedavisi 6 haftadan fazla devam ederse, intraoküler baskının takip edilmesi gerekir.

Normal ve yüksek doz hidrokortizon veya kortizon kullanımı kan basıncında yükselmeye, su ve tuz retansiyonuna ve potasyum atılımının artmasına neden olabilir. Bu etkiler yüksek dozda kullanım hariç sentetik türevlerde daha az görülebilir. Diyetle tuz kısıtlaması ve potasyum suplementasyonu gerekli olabilir. Kortikosteroidlerin hepsi kalsiyum atılımını artırır. Ödem sonucu oluşan su retansiyonu ve potasyum kaybı, kortikosteroid kullanımı ile oluşurken, bu ajanlar konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Canlı virüs aşıları kortikosteroidlerin immünosupresif dozlarındaki kullanımında kontrendikedir. Yine bu dozlardaki kortikosteroid kullanımı ile inaktif bakteri ve virüs aşılarının uygulanmasından sonra beklenen serum antikor cevabı oluşmayabilir. Addison hastalığında olduğu gibi kortikosteroid replasman tedavisi gören hastalarda immünizasyon prosedürü uygulanabilir.

Su çiçeği ve kızamık, kortikosteroid kullanan pediyatrik ve yetişkin hastalarda görüldüğünde çok ciddi hatta ölümcül bile olabilir. Su çiçeği ve kızamık olan pediyatrik ve yetişkin hastalarda özellikle dikkatli olunması gerekir. Hastalığın temelini oluşturan ve/veya öncesindeki kortikosteroid tedavisinin riske katkısı bilinmemektedir. Su çiçeğine yakalanılırsa, profilaksi ile varicella zoster immun globulin (VZIG) endike olabilir. Kızamığa yakalanılırsa profilaksi ile immunglobulin (IG), su çiçeği gelişirse, antiviral ajanlar ile tedavinin dikkate alınması gerekir.

Strongyloides enfeksiyonlarından şüphe edilen hastalarda kortikosteroidler çok dikkatli kullanılmalıdır. Kortikosteroid kullanan bazı immünsüpresif hastalarda strongyloides





hiperenfeksiyonları ile yaygın lavral hareket görülmektedir. Buna ciddi enterokolitler ve potansiyel fatal gram (-) septisemi eşlik eder.

Aktif tüberkülozu olan bireylerde uygun bir antitüberküloz ajanla birlikte kortikosteroid kullanılabilir. Latent tüberkülozu veya tüberküloz reaktivasyonu olan kortikosteroid endikasyonundaki hastalara hastalığın reaktive olması ile ilgili ciddi bir inceleme yapılması gerekir. Bu tip hastalara; uzun süreli kortikosteroid tedavisi uygulanacak ise kemoproflaktik takviye yapılmalıdır.

Kortikosteroidler birden kesilmemeli aşamalı olarak doz azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır. Aksi takdirde adrenal korteks yetmezliğinin de eşlik ettiği ateş, miyalji, artralji ve malasi gibi semptomlar görülebilir.

Hipotiroidi ve sirozu olan hastalarda kortikosteroidlerin etkisi daha da artmış olarak görülür. Oküler herpes simpleksi olan hastalarda korneal perforasyon olasılığı nedeniyle kortikosteroidlerin kullanımı konusunda ihtiyatlı olunmalıdır.

Kortikosteroid kullanımı ile fiziksel düzensizlikler görülebilir. Ayrıca öfori, insomni, karakter değişimi, şiddetli depresyon ve gözle görülür psikotik manifestasyonlar olabilir. Kortikosteroid kullanımı ile duygusal küntlük veya psikotik eğilim tablosu ağırlaşabilir. Hipoprotrombinemisi olan hastalarda kortikosteroid ile birlikte aspirin kullanılması konusunda ihtiyatlı olunmalıdır. Nonspesifik ülseratif kolit, piyojenik inflamasyonlar, divertikülit, yeni barsak anastomozu, aktif veya latent peptik ülser, diabetes mellitus, renal yetmezlik, hipertansiyon, osteoporoz ve miyastenia gravis vakalarında steroidler dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek dozlarda peritoneal ve gastrointestinal iritasyona rastlanmıştır. Hiperkortikozmin bir komplikasyonu olarak da yağ embolisi rapor edilmiştir.

Yüksek doz kortikosteroid kullanıldığında ilacın yemeklerden sonra alınmasının daha uygun olacağını hatta yemek aralarında antasit alınmasının peptik ülserle karşı bir koruma oluşturacağı bildirilmektedir. Steroidler bazı hastalarda motiliteyi ve spermatoz sayısını artırabilir veya azaltabilir. Sistemik fungal enfeksiyonların şiddetlenmesine neden olabilir. Ancak spesifik antifungal tedavi uygulanacak ise glukokortikoid tedavisine başlanabilir. Çocuklarda kortikosteroidlerin etkinlik ve güvenliği, çocuklarda ve yetişkinlerde benzer olan kortikosteroidlerin etkisinin gidişine bağlıdır. Yayımlanan çalışmalar, nefrotik sendrom (2 yaşından büyük hastalar), agresif lenfoma ve lösemi (1 aylıktan büyük hastalar) tedavisi gören pediyatrik hastalarda kanıtlanmıştır.

Çocuklardaki kortikosteroid kullanımı için şiddetli astım ve hırıltı gibi diğer endikasyonlar için; yetişkinlerde yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar baz alınır. Sonuç olarak, hastalığın



ve onun patofizyolojisinin yönünün, her iki popülasyonda aynı olduğu düşünülür. Yetişkinlerdeki gibi çocuklarda da; kan basıncı, kilo, boy, intraoküler basınç ve enfeksiyon varlığının klinik değerlendirmesi, psikososyal bozukluk, tromboembolizm, peptik ülser, katarakt ve osteoporozun sıklığı dikkatle gözlenmesi gerekir. Sistemik dolaşıma katılan kortikosteroidler dahil kortikosteroid kullanan çocuklarda büyüme hızında yavaşlama gözlenebilir.

Kortikosteroid kullanan çocukların doğrusal büyümesinin izlenmesi gerekir. Devamlı tedavinin olası büyüme etkisi, elde edilen klinik yarar ve tedavi alternatiflerinin kullanılabilirliğine karşı değerlendirilmelidir. Kortikosteroidlerin olası büyüme etkisini minimize etmek için çocuklarda, en az etkili doz kullanılmalıdır.

65 yaşında ve üzerindeki yaşlılarda, yetişkinlerdeki yanıtı göre farklılık olup olmadığı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Diğer bildirilen klinik çalışmalarda ise, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılıklar görülmemiştir. Böbrek, karaciğer veya kalp fonksiyonu azalmasının ve eşlik eden hastalığın veya diğer ilaç tedavisinin aşırı sıklığı dikkate alınarak, genellikle dozaj aralığının düşüğünden başlayıp, geriyatrik popülasyonda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. Özellikle kortikosteroidler ile tedavi edilen yaşlı hastalarda diyabet, sıvı retansiyonu ve hipertansiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)' dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilmektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Rifampisin, rifabutin, efedrin, karbamzepin, fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, primidon ve aminoglutetimid; kortikosteroidlerin metabolizmasını geliştirir ve terapötik etkileri azalabilir. Antikolinesterazların etkileri, miyastenya gravisteki kortikosteroidler ile antagonize olur. Hipoglisemik ajanlar (insülin de dâhil olmak üzere), anti-hipertansifler, kardiyak glikozitler ve diüretiklerin istenen etkileri kortikosteroidlerle antagonize olur ve asetazolamit, kıvrım diüretikler, tiazid diüretikler ve karbenoksolonun hipokalemik etkileri artar. Kumarin antikoagülanların etkisi, eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile artabilir ve spontane kanamadan kaçınmak için INR veya protrombin zamanının yakından izlenmesi gerekebilir. Salisilatların renal klerensi, kortikosteroidlerle artar ve steroidin kesilmesi, salisilat intoksikasyonu sonuçlanabilir. Hipoprotrombinemi olan hastalarda salisilatlarla etkileşim olabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.



### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C' dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Deksametazonun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmadığından çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun doğum kontrolü yöntemi uygulamaları önerilir.

### **Gebelik dönemi**

Kortikosteroidlerin hamile kadınlarda kullanımı sonucunda teratojen etki ile ilgili kontrollü ve yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak DEKSAMET Ampul gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Kortikosteroidler sadece doktor kontrolünde ve annenin alacağı faydanın fetüse verilecek zarardan daha fazla olması halinde kullanılabilir.

Hamilelik sırasında yüksek miktarda kortikosteroid alındığında çıkabilecek hipoadrenalizm belirtileri dikkatle takip edilmelidir.

Deksametazon 21-fosfat için, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve- veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. DEKSAMET Ampul gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Kortikosteroidler anne sütüne geçer. Bu durum çocukta büyümenin baskılanması ve endojen kortikosteroid yapımının zarar görmesi gibi istenmeyen etkilere neden olur. Bu nedenle farmakolojik dozda kortikosteroid alan annelerin emzirmemesi tavsiye edilir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Steroidler, bazı hastalarda sperm sayısını ve hareket edebilme yeteneğini artırabilir veya düşürebilir.

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DEKSAMET Ampul'ün araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000



ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki yan etkiler DEKSAMET Ampul için bildirilmiştir ve sıklık derecesi bilinmemektedir (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonlar, yorgunluk, enfeksiyonların şiddetlenmesi veya maskelenmesi

#### **Endokrin hastalıkları**

Bilinmiyor: Menstrüel bozukluklar, Cushing sendromuna benzer tablo oluşumu, çocuklarda gelişim gecikmesi, özellikle travma, operasyon ve hastalık halleri gibi stres yaratan durumlarda sekonder adrenokortikal ve pituitar cevabın kaybolması, karbonhidrat toleransında azalma, latent diabetes mellitus'un manifest hale geçmesi, diabetiklerde insülin veya oral hipoglisemik ihtiyacında artma, hirsutizm  
Karbonhidrat ve glukoz toleransında azalma, hiperglisemi, glikozüri

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Protein katabolizmasına bağlı negatif azot dengesi

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, intrakraniyel basınçta artma ve buna bağlı olarak papilla ödemi

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Posterior, subkapsüler katarakt, intraoküler basınçta artma, glokom, eksoftalmi

#### **Kardiyak hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjestif kalp yetmezliği, tromboembolizm

#### **Vasküler hastalıkları**

Bilinmiyor: Hipertansiyon

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Bilinmiyor: Kanama ve delinme riski taşıyan peptik ülser, özellikle barsak enflamasyonlarında ince ve kalın barsak perforasyonları, pankreatit, abdominal distansiyon, ülseratif özofajit, karaciğer enzim seviyelerinde artış, iştahta artma, bulantı



### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Yaraların iyileşmesinde gecikme, hassas, ince cilt oluşumu; ekimozlar, eritem, terlemede artma, perineal bölgede yanma ve kaşınma, ( İ.V. uygulamadan sonra) alerjik dermatit, anjionörotik ödem

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Adale zafiyeti, steroid miyopatisi, adale kütlesi kaybı, osteoporoz, omurgada kompresyon kırıkları, femur ve humerus başında aseptik nekroz, uzun kemiklerde patolojik kırıklar, tendon rüptürü

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Sodyum retansiyonu, sıvı retansiyonu, potasyum kaybı, hipokalemik alkaloz

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Bilinmiyor: Tromboemboli, kilo ve iştahta artma, bulantı, psişik bozukluklar

## **Yalnız parenteral kortikosteroid tedavisi ile görülebilecek yan tesirler ise şunlardır:**

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Körlük

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Seyrek: Atrofi, hiper veya hipo pigmentasyon, steril abse

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: İntraartiküler uygulamayı takiben Charcot tipi artropati

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Glukokortikoidlerin aşırı dozda alınması ile akut reaksiyonlara ve ölüm vakalarına pek rastlanmaz. Kronik toksisite belirtileri de glukokortikoidlere aşırı hassasiyet gösterilmesine yol açacak özel bir durum yoksa, tedavi gerektirmez. Böyle bir özel durum mevcudiyetinde mide yıkanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Aşırı hassasiyet reaksiyonları ve anafilaksi görüldüğünde adrenalin ve aminofilin verilmeli, hasta ılık ve sessiz bir ortamda tutulmalıdır.

Deksametazon'un özel bir antidotu yoktur. Plazma yarı ömrü yaklaşık 190 dakikadır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik Kortikosteroidler

ATC kodu: H02AB02





DEKSAMET Ampul'ün etkin maddesi deksametazon, anti-inflamatuar aktivitesi yüksek bir glukokortikoid olup fluoro-prednizolon molekülünün 16 durumuna bir metil grubunun ilavesiyle meydana getirilmiştir. Sentezi yapılmış kortikosteroidlerde rastlanan birçok yan tesirin deksametazonda gerek şiddet gerek nispet bakımından az olması, diğer kortikosteroidlere tahammül edemeyen hastalarda kortikosteroid tedavisinin tatbikini mümkün kılar.

Anti-inflamatuar, antiromatizmal ve antialerjik tesiri bilinen kortikosteroidlerden daha üstün olmasına rağmen elektrolit dengesi üzerindeki tesiri ihmal edilebilecek derecede azdır. Diğer kortikosteroidlerle tedavi sırasında görülen iştahsızlık, kilo kaybı, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, adale zaafı gibi yan tesirlerin deksametazon ile tedavi edilenlerde görülmemesi, müstahzarın sodyum retansiyonuna ve potasyum kaybına yol açmaması (yüksek dozlarda kullanılması hariç) klinik uygulamada büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Su ve tuz retansiyonu meydana getirmemesine ilaveten hipertansiyona da sebep olmayışı, kardiyovasküler hastalıklara yakalanmış kişilerin çoğuna etkin bir tedavi imkanı vermektedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Deksametazon, beyaz yada hemen hemen beyaz kristal tozdur. Aseton, metanol, anhydrous etanol ya da dioksan'da az çözünür. Kloroformda çok az çözünür. Eterde çok çok az çözünür, pratik olarak suda çözünmez.

Deksametazon 21-fosfat disodyum, hidrokortizon'a nazaran suda 3000 defa daha fazla çözüldüğünden, intramüsküler, intravenöz, intrasinoviyal enjeksiyonlar ve yumuşak doku infiltrasyonu için elverişlidir.

### **Emilim:**

Absorbsiyonu çok süratli olduğundan intramüsküler uygulamalarda intravenöz uygulamalardaki kadar seri cevap alınır. Mafsal içine enjekte edildikten sonraki iki saat içinde tesiri görülür.

Tedavi dozlarında kullanıldığında, yumuşak doku enjeksiyonları ve intrasinoviyal tatbikler, uzun süreli kortikosteroid tedavilerinde görülen hormonal tesirlere yol açmaz.

### **Dağılım:**

Diğer kortikosteroidlere göre plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlanır. Kortikosteroidler süratle vücuttaki dokulara dağılır.



**Biyotransformasyon:**

Kortikosteroidler çoğunlukla karaciğerde metabolize olur

**Eliminasyon:**

Bir kısmı ise böbreklerden idrarla atılır.

**Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:**

Veri bulunmamaktadır.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

**Geriatrik popülasyon:**

65 yaşında ve üzerindeki yaşlılarda, yetişkinlerdeki yanıtı göre farklılık olup olmadığı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Diğer bildirilen klinik çalışmalarda, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılıklar görülmemiştir. Özellikle diabetes mellitus, sıvı retansiyonu ve hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda kortikosteroid kullanımına dikkat edilmesi gerekir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda kortikosteroidlerin etkinlik ve güvenliği, yetişkinlerde de aynı olduğu gibi kortikosteroid etkilerinin iyi bilinen yönlerine dayandırılır.

**5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Müstahzarın içerdiği etkin madde klinikte uzun yıllardır kullanılan bir maddedir. Hakkındaki çalışmalar tamamlanmıştır. Kullanımı ile ilgili olarak görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır (4.4, 4.6, 4.8, 4.9).

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kreatinin  
Sodyum sitrat  
Sodyum metabisülfid  
Metil paraben  
Propil paraben  
Enjeksiyonluk su

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

**6.3 Raf ömrü**

24 ay



#### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

2 mL çözelti içeren 2 ml'lik amber renkli Tip I cam ampul  
1, 5, 50 ve 100 ampul içeren kutularda 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

OSEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52  
34820 Beykoz / İSTANBUL

Tel: 0 (216) 320 45 50 (Pbx)

Fax: 0 (216) 320 41 45

### **8. RUHSAT NUMARASI**

191/57

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.05.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 26.04.2005

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**



## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

**1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**  
PLAQUENİL 200 mg film kaplı tablet

**2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**  
**Etkin madde:**  
Hidroksiklorokin sülfat 200 mg

**Yardımcı madde:**  
Laktoz monohidrat 35,25 mg (inek sütü kaynaklı)  
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

**3. FARMASÖTİK FORM**  
Film kaplı tablet  
Beyaz, bikonveks, düzgün yüzeyli, film kaplı tablet.

**4. KLİNİK ÖZELLİKLER**  
**4.1 Terapötik endikasyonlar**

Yetişkinler

- Romatoid artrit
- Diskoid ve sistemik lupus eritematozus
- Güneş ışığına bağlı oluşan veya güneşle şiddetlenen dermatolojik rahatsızlıklar

Pediyatrik popülasyon

- Juvenil idiyopatik artrit (diğer tedavilerle kombine halinde)
- Diskoid ve sistemik lupus eritematozus

**4.1 Pozoloji ve uygulama şekli**

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Yemeklerle veya bir bardak süt ile ağızdan alınmalıdır.

Yetişkinler (yaşlılar dahil)

En düşük etkili doz uygulanmalıdır. Doz 6,5mg/kg/günü aşmamalıdır (mevcut vücut ağırlığına göre değil, ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır) ve günlük 200 mg veya 400 mg olarak uygulanır.

Günde 400 mg alabilen hastalar

Başlangıçta bölünmüş dozlar halinde günlük 400 mg uygulanır. Belirgin bir iyileşme gözlenmezse doz 200 mg'a düşürülebilir. Verilen yanıtın azalması durumunda idame dozu 400 mg'a yükseltilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

En düşük etkili doz uygulanmalı ve doz ideal vücut ağırlığına göre 6,5mg/kg/günü aşmamalıdır. Dolayısıyla ideal vücut ağırlığı 31kg'dan düşük çocuklarda 200 mg tablet uygun değildir.

Hidroksiklorokin etkisi kümülatiftir ve terapötik etkinin görülebilmesi için birkaç hafta geçmesi gerekir. Öte yandan hafif yan etkiler göreceli olarak erken oluşabilir. Romatizmal hastalıkların



tedavisinde eğer 6 ay içinde belirgin iyileşme gözlenmezse ilaç kesilmelidir. Işığa duyarlı rahatsızlıklarda, tedavi yalnızca ışığa maruziyetin en yüksek olduğu dönemlerde uygulanmalıdır.

**Uygulama şekli:**

Oral uygulanır. Yiyecek veya bir bardak süt ile alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Hepatik ya da renal bozukluğu olan ya da bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar yakından izlenmelidir ve gerektiğinde doz azaltılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

İdeal vücut ağırlığı 31 kg'dan düşük olan çocuklarda kullanılmamalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- 4-aminokinolin bileşiklerine veya formülasyonda yer alan diğer maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Gözde makulopati
- Hamile olma (madde 4.6'ya bakınız)

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Genel:**

- Önerilen günlük doz aşılmadığı takdirde retinopati oluşumu yaygın değildir. Önerilen maksimum dozun üzerinde dozlar uygulanması retinopati riskini artırabilir ve retinopati gelişmesini hızlandırabilir.
- PLAQUENİL ile tedaviye başlamadan önce tüm hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Oftalmolojik kontrol görme keskinliği, merkezi görme alanı ve renkli görme açısından oftalmoskop ve funduskopi ile dikkatli biçimde muayeneyi içermelidir.

Aşağıdaki koşullarda bu muayene daha sık ve hastaya spesifik olarak yapılmalıdır:

- günlük dozun 6,5 mg/kg üzerinde olması (Bu doz hesaplanırken ideal vücut ağırlığı dikkate alınır. Aksi halde obez hastalarda doz aşımına neden olabilir);
- renal yetmezlik
- 200 g üzerinde kümülatif doz
- 65 yaş üzeri hastalar
- görme keskinliği 6/8 altında olan kişilerde.

Pigmentli anormallikler, görme alanı bozukluğu, veya göz merceği uyumunda zorlukla açıklanamayan herhangi bir başka anormallik, veya korneal opaklıkların oluşumu görülen hastalarda ilaç hemen kesilmelidir ve hasta olası ilerlemeler için yakından izlenmelidir.

Hastanın normal olmayan renkli görme de dahil olmak üzere herhangi bir görme bozukluğu farketmesi durumunda, ilacı hemen kesmesi ve doktoru ile iletişime geçmesi tavsiye edilmelidir.

Hidroksiklorokin antidiyabetik ilaçlarla tedavi edilen/edilmeyen hastalarda yaşamı tehdit edebilen bilinç kaybı dahil olmak üzere şiddetli hipoglisemiye neden olduğu gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalar hipoglisemi riski ve ilgili





klirik belirti ve semptomlar konusunda uyarılmalıdır. Hidroksiklorokin tedavisi sırasında hipoglisemi düşündüren klinik semptomları olan hastalarda kan glukoz düzeyi kontrol edilmeli ve gerektiğinde tedavi gözden geçirilmelidir.

PLAQUENİL ile tedavi edilen hastalarda bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezliğe neden olan kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9). Kardiyomiyopati belirti ve bulguları açısından klinik takip ve eğer kardiyomiyopati gelişirse PLAQUENİL tedavisinin kesilmesi önerilir. Kardiyak iletim bozuklukları (dal bloku / atriyoventriküler kalp bloku) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptanırsa kronik toksisite düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.8)

Advers oküler veya deri reaksiyonlarına sebep olabilecek ilaçlar alan hastalarda PLAQUENİL dikkatli kullanılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda kullanımında da dikkatli olunmalıdır:

- Hepatik ya da renal bozukluğu olan hastalar ve bu organları etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar. Renal veya hepatik fonksiyonları ciddi risk altında olan hastalarda plazma hidroksiklorokin seviyeleri için bir tahmin yürütülmeli ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Gastrointestinal, nörolojik ya da hematolojik bozukluğu olan hastalar.

Kemik iliği depresyonu riski düşük olsa da, anemi, aplastik anemi, agranülositoz, beyaz kan hücrelerinde düşüş, ve trombositopeni bildirilmiş olduğu için, periyodik kan sayımı yapılması tavsiye edilmektedir. Anormallikler gelişmesi halinde PLAQUENİL tedavisi kesilmelidir.

Ayrıca, kinine duyarlılığı olan, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksiliği olan, hidroksiklorokin ile alevlenebilen porfiria kutena tarda rahtasızlığı olan ve deri reaksiyonları riskini artırabileceği görüldüğünden psöriazisi olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Özellikle küçük çocuklar 4-aminokinolinlerin toksik etkilerine çok duyarlıdır. Bu nedenle hastalar, PLAQUENİL'i çocukların ulaşamayacağı yerde saklamaları konusunda uyarılmalıdır.

Uzun süreli tedavi gören tüm hastalara iskelet kası ve tendon refleksleri açısından periyodik muayene yapılmalıdır. Güçsüzlük ortaya çıktığında, ilaç kesilmelidir.

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

PLAQUENİL ile ekstrapiramidal bozukluklar meydana gelebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Hidroksiklorokinsülfatın serum digoksin düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir; eş zamanlı tedavi gören hastalarda digoksin düzeyleri yakından izlenmelidir.

Hidroksiklorokin sülfat, buna ilişkin raporlar bulunmamakla birlikte, klorokin bazı bilinen etkileşimleri ile de ilişkilendirilebilir. Bunlar aşağıdakileri içermektedir:

Aminoglikosid antibiyotiklerin nöromüsküler kavşakta doğrudan blokaj etkisinin artması; simetidin metabolizmasının inhibisyonu bu durum antimalaryal ilacın plazma konsantrasyonunu artırabilir; neostigmin ve piridostigmin etkisini antagonize etme; insan diploid hücre intradermal kuduz aşısı ile primer bağışıklamada antijen yanıtında azalma.



Klorokinde olduğu gibi, antasitler hidrosiklorokinin absorpsiyonunu azaltabilir, bu yüzden PLAQUENİL ve antasit alımı arasında 4 saatlik bir zamanın öngörülmesi tavsiye edilmektedir.

Hidrosiklorokin hipoglisemik tedavinin etkilerini artırabildiğinden, insulin ya da antidiyabetik ilaç dozunun azaltılması gerekebilir.

Halofantrin QT aralığını uzatır ve hidrosiklorokin gibi kardiyak aritmi indükleyebilme potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır. Ayrıca hidrosiklorokin, amiodaron ve moksifloksasin gibi diğer antiaritmojenik ilaçlarla eş zamanlı kullanılırsa ventriküler aritmi indükleme riskinde artış olabilir.

Hidrosiklorokin ve siklosporin eşzamanlı uygulandığında plazma siklosporin düzeyinin arttığı bildirilmiştir.

Hidrosiklorokin konvülsiyon eşiğini düşürebilir. Hidrosiklorokin konvülsiyon eşiğini düşürdüğü bilinen diğer antimalaryal ilaçlarla (örn. meflokin) birlikte uygulanması konvülsiyon riskinde artışa neden olabilir.

Ayrıca hidrosiklorokin ile birlikte uygulandığında antiepileptik ilaçların aktiviteleri bozulabilir.

Klorokin praziquantel biyoyararlanımını azalttığı, bir tek doz etkileşim çalışmasında saptanmıştır. Hidrosiklorokin ile praziquantel birlikte uygulandığında benzer bir etki olup olmadığı bilinmemektedir. Hidrosiklorokin ile klorokin yapısal ve farmakokinetik benzerliklerine dayanarak hidrosiklorokinle de benzer bir etki gözlenebilir.

Hidrosiklorokin agalsidaz ile birlikte uygulandığında teorik olarak intrasellüler  $\alpha$ -galaktozidaz aktivitesinin inhibisyonu riski vardır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Gebelik durumunda hidrosiklorokin ancak hekim tarafından yararları risklerinden fazla olarak değerlendirilirse kullanılmalıdır. Aksi takdirde gebelikte hidrosiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hidrosiklorokin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

Hidrosiklorokin için klinik öncesi veriler sınırlıdır, bu yüzden iki ürün arasındaki yapı ve farmakolojik özelliklerin benzerliğinden dolayı klorokin verileri değerlendirilmiştir. Klorokin ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, çok yüksek supratherapötik dozlarda (250 ila 1500 mg/kg vücut ağırlığı) embriyo-fetal gelişim toksisitesi gösterilmiştir. Klorokine ait klinik öncesi veriler, bazı test sistemlerinde potansiyel bir genotoksite riskini ortaya koymaktadır.



Çalışmalar, hidrosiklorokin için otoimmün hastalıklar nedeniyle yüksek dozlarda uzun dönem tedavide kullanıldığında konjenital malformasyon veya olumsuz gebelik sonuçları riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemiştir.

PLAQUENİL, doktorun kararına göre, potansiyel faydaları olası tehlikelere ağır basmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır. Eğer tedavi eden doktor, anne ve fetüs için yararın fetüse yönelik riske ağır bastığını değerlendirirse, bu ilacın sıtma tedavisinde ya da yüksek riskli durumlarda sıtmanın baskılanmasında kullanımını haklı görülebilir.

#### **Laktasyon dönemi**

Hidrosiklorokin anne sütüne geçer (vücut ağırlığı düzeltilmesinden sonra maternal dozun %2'sinden azı).

Sıtmanın iyileştirici tedavisi durumunda emzirme mümkündür. Hidrosiklorokin anne sütüne geçmesine rağmen, bu miktar bebekte sıtmaya karşı herhangi bir koruma sağlamak için yetersizdir. Bebek için ayrı bir kemoprofilaksi gereklidir.

Hidrosiklorokin uzun süreli tedavisi sırasında anne sütüyle beslenen bebekte güvenlilik konusunda çok sınırlı veriler vardır. Reçete eden hekim, endikasyona ve tedavi süresine göre emzirme döneminde kullanımın olası risklerini ve yararlarını değerlendirmelidir.

#### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

İnsanlar üzerinde fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Hidrosiklorokin fertilite üzerine etkisi hakkında hayvan çalışması verisi bulunmamaktadır. Erkek sıçanlarda yürütülen bir çalışmada, 30 gün boyunca 5 mg/gün oral klorokin tedavisinden sonra testosteron seviyelerinde, testis, epididimis, sperma keseleri ve prostat ağırlıklarında, azalma görülmüştür. Sıçanlarda yürütülen başka bir çalışmada da 14 gün boyunca 10 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal tedavi sonrasında fertilite oranı azalmıştır.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Hidrosiklorokin akomodasyonu bozabildiği ve bulanık görmeye neden olduğu için hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır. Durum kendini sınırlamadığı koşulda, geçici olarak dozun azaltılması gerekebilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $\leq 1/1000$ ); çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

##### **• Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmeyen: Kemik iliği depresyonu, anemi, aplastik anemi, agranulositoz, beyaz kan hücrelerinde azalma ve trombositopeni

##### **• Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmeyen: Ürtiker, anjiyoödem ve bronkospazm



• **Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Yaygın: Anoreksi.

Bilinmeyen: Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4)

Hidroksiklorokin porfiriye alevlendirebilir veya tetikleyebilir.

• **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Duygusal hareketlilik,

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Bilinmeyen: psikoz

• **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik

Bilinmeyen: Bu sınıf ilaçlar ile konvülziyonlar bildirilmiştir.

Distoni, diskinezi, tremor gibi ekstraprimidal bozukluklar (Bkz. Bölüm 4.4)

• **Göz hastalıkları:**

Yaygın: Akomodasyon bozukluğuna bağlı bulanık görme doza bağlıdır ve geri dönüşlü olabilir.

Yaygın olmayan: Pigmentasyon değişiklikleri ve görme alanı defekti ile birlikte retinopati gelişebilir fakat önerilen günlük doz aşılandığında yaygın olmadığı görülmektedir. İlk evrelerde hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Fakat durumun ilerlemesine izin verilirse, tedavi kesilmesinden sonra da ilerlemeye devam etme riski olabilir. Retinal değişikliği olan hastalar başlangıçta asemptomatik olabilirler ya da parasantral, perisantral halka tipleri, temporal skotomlara ve anormal renkli görme semptomları olabilir.

Ödem ve opasiteyi içeren korneal değişiklikler bildirilmiştir. Asemptomatik olabilirler ya da halo, bulanık görme ya da fotofobi gibi bozukluklara yol açabilirler. Bu etkiler geçici olabilir ya da tedavi kesilince geçebilir.

Bilinmeyen: Makulopati ve maküler dejenerasyon bildirilmiştir (başlangıcı hidroksiklorokin maruziyetinden 3 ay ila birkaç yıl sonrası arasında değişmektedir) ve bunun geri dönüşü olmayabilir.

• **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması,

Bilinmeyen: İşitme kaybı.

• **Kardiyak hastalıklar:**

Bilinmeyen: Bazı olgularda ölüm ile sonlanan kardiyak yetmezlikle sonuçlanabilecek kardiyomiyopati (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

Kardiyomiyopati iletim bozuklukları (dal bloğu, AV kalp bloğu) ve aynı zamanda biventriküler hipertrofi saptandığında kronik toksisite düşünülmelidir. İlacın kesilmesi düzelme sağlayabilir.

• **Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın: Diyare, kusma.

Bu semptomlar genellikle doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi ardından hemen düzelir.



• **Hepatobiliyer hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Bilinmeyen: Fulminan hepatik yetmezlik

• **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın: Deri döküntüleri; kaşıntı,

Yaygın olmayan: Deri ve mukoz membranlarda renk değişiklikleri, saçlarda beyazlama, alopesi.

Genellikle tedavi kesildiğinde bu etkiler kolayca düzelir.

Bilinmeyen: Eritema multiformeyi de içeren büllöz erupsiyon, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü (DRESS Sendromu), fotosensitivite, ekfoliyatif dermatit.

**Akut jeneralize ekzantematöz püstülozun (AGEP)**

Hidroksiklorokin psöriazis ataklarını tetikleyebilmekle birlikte, AGEP'in apsöriazisten ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu vakalarda ateş ve hiperlökositoz görülebilir. Genellikle ilacın kesilmesi ardından sonlanım iyidir.

• **Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Duyusal motor bozukluklar

Bilinmeyen: Proksimal kas gruplarında ilerleyen güçsüzlük ve atrofiye yol açan iskelet kaslarında miyopati ya da nöromiyopati.

Miyopati ilaç kesildikten sonra düzelebilmekle birlikte, düzelmesi aylar sürebilir.

Tendon reflekslerinde baskılanma ve anormal sinir iletimi.

**Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları**

Bilinmeyen: Hipoglisemi

**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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

4-aminokinolinlerin doz aşımı özellikle yenidoğanlarda tehlikelidir ve 1-2 g ölümcül olabilir. Doz aşımı semptomları baş ağrısı, görme bozuklukları, kardiyovasküler kollaps, konvülsiyonlar, hipokalemi, QT uzaması, torsade de pointe, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeren ritim ve iletim bozuklukları ve ardından ani, potansiyel olarak ölümcül olan solunum ve kalp durmasıdır. Bu etkiler aşırı dozun alınmasından hemen sonra ortaya çıkabildiğinden, acil tıbbi müdahale gereklidir. Kusturma ya da lavaj ile mide boşaltılmalıdır. Emilimi baskılamak için alınan dozun en az beş katı aktif karbon verilmelidir. Bu işlem lavaj sonrası tüp ile mideye bırakılarak ve ilacın alınmasından sonraki 30 dakika içinde yapılmalıdır.

Çalışmalarla klorokin kardiyotoksitesinin düzeltilmesinde yararlı etkilerini gösterdiğinden parenteral diazepam verilmesi düşünülmelidir.

Gerektiğinde solunum desteği ve şok tedavisi yapılmalıdır.





## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aminokinolonlar  
ATC kodu: P01BA02

Klorokin ve hidroklorokin gibi antimalaryal ajanların romatoid hastalıkların tedavisinde terapötik etkililiğini sağlayan birçok farmakolojik mekanizması olmasına rağmen herbirinin rolü bilinmemektedir. Etkilerinin bağlı olduğu mekanizmalar, sülfidril grupları ile etkileşim, enzim aktiviteleri ile etkileşim (fosfolipaz, NADH-sitokrom C redüktaz, kolinesteraz, proteaz ve hidrolaz), DNA bağlama, lizozomal membranların stabilizasyonu, prostaglandin oluşumunun baskılanması, PMNL kemotaksis ve fagositozunun baskılanması, monositlerden interlökin-1 salımının engellenmesi ve nötrofil superoksit salımının baskılanmasını içermektedir.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Emilim

Oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal sistemde hızla ve tamamına yakını emilir.

#### Dağılım

Sağlıklı gönüllülerde 400 mg alındıktan sonra elde edilen doruk plazma konsantrasyonu ortalaması 105 ng/ml'dir ve 53-2018 ng/ml aralığında değişmektedir. Doruk plazma konsantrasyonuna ortalama 1,83 saatte ulaşılmıştır.

#### Biyotransformasyon:

Alkilasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü uygulama sonrası periyoda bağlı olarak değişmektedir: 5,9 saat ( $C_{max}$  – 10 saat), 26,1 saat (10-48 saate ve 299 saatte (48-504 saatte)). Ana bileşim ve metabolitleri geniş ölçüde vücuda yayılırlar ve eliminasyon esas olarak üre yoluyla gerçekleşir, bir çalışmada uygulanan dozun %3'ü 24 saatte geri alınmıştır.

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geçerli değildir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Povidon

Mısır nişastası

Magnezyum stearat

Opadry OY-L-28900 (Hipromelloz, makrogol 4000, titanyum dioksit, laktoz monohidrat)

### 6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3 Raf ömrü

36 ay





**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**  
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**  
30 tabletlik PVC/Al blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

**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”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**  
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.  
Büyükdere Cad. No:193 Levent  
34394 Şişli-İstanbul  
Tel: 0 212 339 10 00  
Faks: 0 212 339 10 89

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**  
2014/840

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 19.11.2014  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**



## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEROZAN 1000 mg enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Meropenem trihidrat (1000 mg anhidr meropenem'e eşdeğer) 1140 mg /flakon

#### Yardımcı madde:

Anhidr sodyum karbonat 208 mg

Bir flakon, beher gram meropenem (anhidr ) için 90 mg (3.9 mmol) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Steril enjeksiyonluk toz

Beyazdan açık sarıya kadar değişen renklere kristalize toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

MEROZAN yetişkinlerde ve çocuklarda, meropeneme duyarlı tek veya birden fazla bakterilerin neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

- Pnömoniler ve hastanede edinilen pnömoniler
- İdrar yolu enfeksiyonları
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Endometrit ve pelvik enflamatuvar hastalıklar gibi jinekolojik enfeksiyonlar
- Deri ve deri altı dokuya ait enfeksiyonlar
- Menenjit
- Septisemi
- Febril nötropenisi olan yetişkin hastalardaki enfeksiyonlarda, ampirik tedavi şeklinde monoterapi veya anti-viral veya anti-fungal ajanlarla kombine edilerek kullanılır.

MEROZAN'ın polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde tek başına veya diğer anti-mikrobiyal ajanlarla kombine kullanıldığında etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Kistik fibrosisli ve kronik alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda IV meropenem ya monoterapi veya diğer antibakteriyel ajanlarla kombine olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır. Organizmanın eradikasyonu her zaman saptanmamıştır.

Nötropenili veya primer veya sekonder immün yetmezliği bulunan pediatrik hastalarla ilgili bir deneyim yoktur.



## 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Tedavinin dozu ve süresi, enfeksiyonun tipine ve şiddetine ve hastanın durumuna göre belirlenmelidir.

### Önerilen Günlük Dozlar

Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, endometrit gibi jinekolojik hastalıklar, deri ve deri altı doku enfeksiyonlarda 8 saatte bir 500 mg MEROZAN.

Hastanede edinilen pnömoniler, peritonit, nötrojenik hastalardaki enfeksiyonlar ve septisemide 8 saatte bir, 1000 mg MEROZAN.

Kistik fibrosis'de 8 saatte bir 2 grama kadar dozlar kullanılmıştır. Birçok hasta 8 saatte bir 2 gram ile tedavi edilmiştir.

Menenjitte önerilen doz 8 saatte bir 2 gram'dır.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu bilinen veya şüphelenilen, durumu kritik olan hastalarda meropenem, monoterapi olarak dikkatle kullanılmalıdır.

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde, duyarlılık testlerinin düzenli olarak yapılması önerilir.

### Uygulama şekli

MEROZAN, yaklaşık 5 dakika süren intravenöz bolus enjeksiyon veya yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile spesifik uygun takdim şekilleri ile uygulanır.

Bolus intravenöz enjeksiyonla kullanılacak MEROZAN steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır (250 mg meropenem için 5 ml). Bu yaklaşık 50 mg/ml'lik bir konsantrasyon sağlar.

Çözünmüş solüsyonlar berrak, renksiz veya açık sarı renklidir.

MEROZAN, intravenöz infüzyon uygun infüzyon sıvıları ile çözülebilir (50-200 ml) (Bakınız bölüm 6.2 Geçimsizlikler ve 6.6 Kullanıma Hazırlama ve İmha Talimatları).

*MEROZAN diğer ilaçları içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.*

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Böbrek Yetmezliği:

Kreatinin klirensi 51 ml/dakika'dan az olan hastalarda doz aşağıda belirtildiği gibi azaltılmalıdır.



Kreatinin klirensi (ml/dakika)	Doz (500 mg, 1 gram ve 2 gram içeren birim dozlara göre)	Uygulama sıklığı
26-50	1 birim doz	12 saatte bir
10-25	1/2 birim doz	12 saatte bir
<10	1/2 birim doz	24 saatte bir

MEROZAN hemodiyaliz ile temizlenir. MEROZAN tedavisine devam edilmesi gerekli ise terapötik olarak etkili plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için birim dozun (enfeksiyonun tipine ve şiddetine göre) hemodiyaliz işleminden sonra uygulanması önerilir.

Peritoneal diyaliz uygulanan hastalarda MEROZAN kullanımı ile ilgili deneyim yoktur.

**Karaciğer Yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Bakınız bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Pediyatrik popülasyon:** 3 aylıktan büyük bebeklerde ve 12 yaşına kadar olan çocuklarda enfeksiyonun tipine ve şiddetine, patojenlerin duyarlılığı ve hastanın durumuna göre önerilen doz 8 saatte bir 10-20 mg/kg'dır. 50 kg'dan ağır olan çocuklarda yetişkin dozu kullanılmalıdır. Menenjitte önerilen doz 8 saatte bir 40 mg/kg'dır.

Üç aylıktan küçük bebeklerde etkisi ve tolerabilitesi saptanmadığından, bu yaşın altındaki bebeklerde kullanımı önerilmez.

4-18 yaş arasındaki kistik fibrosisli çocuklarda 8 saatte bir 25-40 mg/kg arasındaki dozlar kullanılarak, kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarının akut alevlenmeleri tedavi edilmiştir. Böbrek fonksiyonu bozuk olan çocuklarla ilgili deneyim yoktur.

MEROZAN genellikle yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile uygulanır (Bakınız bölüm 6.2. Geçimsizlikler, 6.3. Raf ömrü ve 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler). Alternatif olarak, 20 mg/kg'a kadar MEROZAN dozları yaklaşık 5 dakika intravenöz bolus olarak uygulanabilir. Çocuklarda 40 mg/kg dozda intravenöz bolus enjeksiyon uygulanmasını destekleyen güvenilirlik verileri sınırlıdır.

Karaciğer veya böbrek fonksiyonları azalmış çocuklarla ilgili deneyim yoktur.

**Geriyatrik popülasyon:** Böbrek fonksiyonu normal veya kreatinin klirensi değerleri 50 ml/dakika'dan yüksek olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### 4.3.Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık.

#### 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer karbapenemler ve beta laktam antibiyotikler, penisilinler veya sefalosporinler arasında kısmi, çapraz allerjenisite ile ilgili olarak bazı klinik ve laboratuvar verileri bulunmaktadır. Bütün beta laktam antibiyotiklerle olduğu gibi, nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir (Bakınız bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Meropenem ile tedaviye başlamadan önce,



geçmişinde beta laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermiş olan hastalarda bu durum göz önüne alınmalı ve MEROZAN dikkatle kullanılmalıdır. Eğer meropenem karşı alerjik reaksiyon oluşursa ilaç kesilmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

Karaciğer hastalığı bulunan hastaların transaminaz ve bilirubin düzeyleri MEROZAN kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, duyarlı olmayan organizmaların üremesi görülebilir. Bu nedenle, her hastanın sürekli izlenmesi gerekir.

Metisiline dirençli stafilokoklara bağlı enfeksiyonlarda kullanılması önerilmez.

Hemen hemen bütün antibiyotiklerle görülebilen ve hafif dereceden yaşamı tehdit eden dereceye kadar değişebilen psödomembranöz kolit, nadiren meropenem ile de rapor edilmiştir. Bu nedenle antibiyotikler gastrointestinal yakınmaları, özellikle de koliti bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

MEROZAN kullanırken diyare gelişen hastalarda, psödomembranöz kolit tanısını gözönüne almak önem taşır. Çalışmalar, Clostridium difficile tarafından üretilen bir toksinin antibiyotiğe bağlı kolitin başlıca nedenlerinden biri olduğunu gösterse de, diğer nedenler de göz önüne alınmalıdır.

MEROZAN potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır (Bakınız bölüm 4.2. Kontrendikasyonlar).

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Probenesid, aktif tübüler sekresyon için meropenemle yarışarak meropenemin böbreklerden atılımını inhibe eder. Bunun sonucunda meropenem eliminasyon yarı ömrü ve plazma konsantrasyonu artar.

Probenesid ile birlikte uygulanmayan MEROZAN'ın gücü ve etki süresi yeterli olduğundan MEROZAN'ın probenesid ile birlikte kullanılması önerilmez.

MEROZAN'ın diğer ilaçların proteinine bağlanma veya metabolizmaları üzerindeki potansiyel etkisi ile ilgili çalışma yoktur. MEROZAN'ın proteine bağlanması düşük olduğundan (yaklaşık % 2) diğer bileşiklerin plazma proteinleri ile yer değiştirmesine dayanan herhangi bir etkileşim beklenmez.

MEROZAN serum valproik asit seviyelerini düşürebilir. Bazı hastalarda subterapötik seviyelere erişilebilir.

MEROZAN herhangi bir advers etkileşim göstermeden diğer ilaçlarla birlikte uygulanabilir. Bununla birlikte probenesid hariç potansiyel ilaç etkileşimleri ile spesifik veri mevcut değildir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B



## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

MEROZAN'ın insan gebeliği sırasındaki güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında gelişen fetus üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Hayvan üreme çalışmalarında izlenen tek yan etki maymunlarda düşük yapma sıklığının insanlarda beklenenden 13 kat artmasıdır.

### **Gebelik dönemi**

Potansiyel faydalar, fetus üzerindeki potansiyel riskten fazla değil ise MEROZAN gebelikte kullanılmamalıdır. Her koşulda, doktor gözetiminde kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Meropenem düşük konsantrasyonlarda hayvanların sütünde bulunmuştur. Potansiyel faydaları, bebek için potansiyel risklerinden fazla değil ise MEROZAN süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımına etkisine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

MEROZAN genellikle iyi tolere edilir. Advers etkiler nadiren tedavinin kesilmesine sebep olmuştur. Ciddi advers etkiler nadirdir. Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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<sup>1</sup>**

Yaygın: Trombositomi

Yaygın olmayan: Eozinofili, trombositopeni

Bilinmeyen: Lökopeni, nütropeni, agranülositozis, hemolitik anemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmeyen: Anjiyoödem, anaflaksi belirtileri

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Seyrek: Konvülziyon<sup>2</sup>

Bilinmeyen: Parestezi

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı

Bilinmeyen: Psödomembranöz kolit





### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın: Transaminaz, alkalen fosfataz, laktik dehidrogenaz serum konsantrasyonlarında artış  
Yaygın olmayan: Bilirubin seviyesinde artış

### **Deri ve deri-altı doku hastalıkları**

Yaygın: Deri döküntüsü, kaşıntı  
Bilinmeyen: Ürtiker, Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Enflamasyon, Trombofilebit, ağrı  
Bilinmeyen: Oral ve vajinal candidiyazis

<sup>1</sup>Bazı vakalarda pozitif direkt veya indirekt Coombs Testi gelişebilir. Parsiyel tromboplastin zamanında azalma olduğu bildirilmiştir.

<sup>2</sup>Konvülsiyon sıklığı, menenjitinden başka enfeksiyonlara maruz kalan hastalara göre hesaplanmıştır.

### **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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Tedavi sırasında özellikle böbrek bozukluğu olan hastalarda kazara aşırı doz oluşabilir. Pazarlama sonrasında elde edilen sınırlı deneyim, doz aşımını takiben oluşabilecek advers olayların bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler'de tarif edilen advers olay profiline uyumlu olduğunu göstermektedir. Doz aşımı tedavisi semptomatik olmalıdır. Normal bireylerde hızla renal eliminasyon meydana gelecektir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda meropenem ve metaboliti hemodiyalizle uzaklaştırılabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, karbapenemler

ATC kodu: J01DH02

Meropenem, parenteral olarak kullanılan ve insanlardaki dehidropeptidaz-1'e (DHP-1) karşı stabil olan bir karbapenem antibiyotiktir. Bundan dolayı DHP-1 inhibitörü ilavesine gerek yoktur.

Meropenem, yaşamsal önem taşıyan bakteri duvarı sentezini bozarak bakterisid etki gösterir. Bakteri hücre duvarından kolayca penetre olabilmesi, bütün serin  $\beta$ -laktamazlara yüksek düzeyde stabilite göstermesi ve Penisillin Bağlayıcı Proteinlere (PBP) belirgin affinitesi, meropenemin geniş bir aerobik ve anaerobik bakteri spektrumuna karşı güçlü bakterisid etkisini açıklar. Minimum bakterisid konsantrasyonları (MBK) çoğunlukla minimum inhibitör



konsantrasyonları (MİK) ile aynıdır. Bakteri testlerinin % 76'sında, MBK: MİK oranları 2 veya daha azdır.

Meropenem duyarlılık testlerinde stabildir ve bu testler normal rutin metodlarla yürütülebilir. *Invitro* testler, meropenemin çeşitli antibiyotiklerle sinerjik etkili olduğunu göstermiştir. *Invitro* ve *invivo* testlerle meropenemin post-antibiyotik etkili olduğu tespit edilmiştir.

Meropenem duyarlılığı ile ilgili ortak kriterler, farmakokinetik verilere ve klinik veriler ile enfeksiyona neden olan organizmaların zon çapları ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri şeklindeki mikrobiyolojik verilerin birbirleri ile olan ilişkileri göz önünde bulundurularak tespit edilmiştir.

SINIFLANDIRMA	DEĞERLENDİRME METODU	
	Zon Çapı (mm)	MIC Sınır Değerleri (mg/L)
Duyarlı	≥14	≤4
Orta derece duyarlı	12-13	8
Dirençli	≤11	≥16

Meropenemin *invitro* antibakteriyel spektrumu klinik olarak önemli olan ve aşağıda gösterilen gram pozitif ve gram negatif, aerobik anaerobik bakteri suşlarının büyük bir kısmını kapsar.

#### Gram-pozitif aerobik:

*Bacillus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus liquifaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (penicillinase negatif ve pozitif), *Staphylococci-koagulase-negatif*; *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus xylosum*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus sciuri*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus pneumoniae* (penicillin duyarlı ve rezistan), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus Group G*, *Streptococcus Group F*, *Rhodococcus equi*.

#### Gram-negatif aerobik:

*Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Escherichia hermannii*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (beta-lactamaz pozitif ve ampicillin rezistan türler dahil), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (beta-lactamaz pozitif, penicillin rezistan ve spectinomycin rezistan türler dahil) *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia*



*alcalifaciens, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Pseudomonas alcaligenes, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas pseudomallei, Pseudomonas acidovorans, Salmonella spp. Salmonella enteritidis/typhi, Serratia marcescens, Serratia liquefaciens, Serratia rubidaea, Shigella sonnei, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Yersinia enterocolitica.*

#### **Anaerobik bakteri:**

*Actinomyces odontolyticus, Actinomyces meyeri, Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides variabilis, Bacteroides pneumosintes, Bacteroides coagulans, Bacteroides uniformis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides eggerthi Bacteroides capsillosis, Prevotella buccalis, Prevotella corporis, Bacteroides gracilis, Prevotella melaninogenica, Prevotella intermedia, Prevotella bivia, Prevotella splanchnicus, Prevotella oralis, Prevotella disiens, Prevotella rumenicola, Bacteroides ureolyticus, Prevotella oris, Prevotella buccae, Prevotella denticola, Bacteroides levii, Porphyromonas saccharolytica, Bifidobacterium spp., Bilophila wadsworthia, Clostridium perfringens, Clostridium bifermentans, Clostridium ramosum, Clostridium sporogenes, Clostridium cadaveris, Clostridium sordellii, Clostridium butyricum, Clostridium clostridiiformis, Clostridium innocuum, Clostridium subterminale, Clostridium tertium, Eubacterium Lentum, Eubacterium aerofaciens, Fusobacterium mortiferum, Fusobacterium necrophorum, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium, Mobiluncus curtisii, Mobiluncus mulieris, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus saccharolyticus, Peptococcus saccharolyticus, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus prevotii, Propionibacterium acnes, Propionibacterium avidum Propionibacterium granulosum. Stenotrophomonas maltophilia, Enterococcus faecium ve metisiline dirençli stafilakokların meropeneme dirençli olduğu saptanmıştır.*

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

Meropenemin sağlıklı deneklerde, tek dozunun 30 dakikalık intravenöz infüzyon sonucu doruk plazma seviyeleri; 250 mg doz için 11 µg/ml, 500 mg için 23 µg/ml ve 1 gram için 49 µg/ml civarındadır. Buna rağmen uygulanan doz ile hem Cmaks hem de EAA arasında kesin bir farmakokinetik orantı yoktur. Ayrıca 250 mg ile 2 gram doz aralığında plazma klirensinde 287 ml/dakikadan 205 ml/dakikaya bir düşüş gözlenmiştir.

Meropenemin sağlıklı deneklerde 5 dakikalık intravenöz bolus enjeksiyon ile uygulanması sonucu pik plazma seviyeleri 500 mg doz için yaklaşık 52 µg/ml ve 1 g'lık doz için ise yaklaşık 112 µg/ml'dir.



#### Emilim :

Meropenemin sağlıklı deneklerde, tek dozunun 30 dakikalık intravenöz infüzyon sonucu pik plazma seviyeleri; 250 mg doz için 11 µg/ml, 500 mg için 23 µg/ml ve 1 gram için 49 µg/ml civarındadır. 1 gram Meropenemin 2 dakika, 3 dakika ve 5 dakikalık intravenöz infüzyonları üçlü, çapraz çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Bu sürelerdeki infüzyonlar, sırasıyla 110, 91 ve 94 µg/ml pik plazma seviyeleri ile sonuçlanmıştır. 500 mg'lık IV doz uygulamasından 6 saat sonra meropenem plazma seviyeleri 1 µg/ml veya bunun daha altındaki değerlere düşmüştür.

#### Dağılım :

Meropenemin plazma proteinine bağlanması % 2 civarındadır. Meropenem, bakteriyel menenjitli olan hastaların beyin-omurilik sıvısı da dahil olmak üzere, vücut sıvılarının ve dokularının çoğuna iyi penetre olur ve bakterilerin çoğunu inhibe etmek için gerekenden yüksek konsantrasyonlara ulaşır

#### Biyotransformasyon:

Meropenem, mikrobiyolojik açıdan inaktif metabolit oluşturan beta laktam halkasının hidrolizi ile metabolize olur.

#### Eliminasyon

MEROZAN öncelikli olarak değişmeden böbreklerden atılır. 12 saatte, uygulanan dozun yaklaşık % 70'i idrarla değişmeden atılır. Bu süreden sonra idrarla meropenem atılımı son derece azdır. 500 mg'lık dozun uygulanmasından 5 saat sonra meropenemin üriner, konsantrasyonları 10 µg/ml üzerinde bulunmuştur. Böbrek fonksiyonları normal olan deneklerde her 8 saatte bir 500 mg veya her 6 saatte bir 1 gram uygulanması sonucu plazma veya idrarda herhangi bir birikme oluşmamıştır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

##### Çocuklar :

Çocuklarla yapılan çalışmalar, meropenemin çocuklardaki farmakokinetiğinin yetişkinlere benzer olduğunu göstermiştir. 2 yaşın altındaki çocuklarda, meropenemin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1.5-2.3 saattir ve farmakokinetiği 10-40 mg/kg arasındaki doz sınırında lineerdir.

##### Yaşlılar :

Yaşlılarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, meropenemin plazma klirensinde yaşla birlikte azalan kreatinin klirensiyle ilişkili bir azalma olduğunu göstermiştir.

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmaları, meropenemin plazma klirensinin, kreatinin klirensiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

##### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarla yapılan farmakokinetik çalışmalar, karaciğer hastalığının meropenemin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

#### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvan çalışmaları meropenemin böbrekler tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda meropenem sadece yüksek dozlarda (500 mg/kg) nefrotoksik etkiler göstermiştir.





Merkezi sinir sistemine etkileri sıçanlarda konvülsiyon köpeklerde kusma olarak sadece yüksek dozlarda (>2000 mg/kg) görülmüştür.

IV doz için LD50 rotentlerde 2000 mg/kg'dan daha büyüktür. Tekrarlanan dozlarla yapılan çalışmalarda (6 aya kadar) köpeklere 500 mg/kg doz uygulandığında sadece kırmızı hücre parametrelerinde hafif düşüşler ve karaciğer ağırlığında artış görülmüştür.

Sıçan ve maymunlarda mümkün olan en yüksek doz uygulanması ile yürütülen beş test sonucunda, mutajenik potansiyel ve üreme ve teratojenik toksisite kanıtı görülmemiştir. Sıçanlarda, F1 vücut ağırlığında, etkisiz doz seviyesi azalması 120 mg/kg'dır. Maymunlarda yapılan bir ön çalışmada, 500 mg/kg'da düşük yapma sıklığında artış vardır.

Yetişkin hayvanlar, genç hayvanlar karşılaştırıldığında, ikisi arasında meropeneme karşı artan bir hassasiyet kanıtı olmadığı bulunmuştur. İntravenöz formülasyonu hayvan çalışmalarında iyi tolere edilmiştir.

Meropenemin tek metabolitide hayvan çalışmalarında benzer toksisite profiline sahiptir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Anhidr sodyum karbonat

### 6.2. Geçimsizlikler

MEROZAN 6.6'da belirtilen infüzyon çözeltileri ile kullanılabilir.

MEROZAN diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya diğer ilaçlara ilave edilmemelidir.

### 6.3. Raf ömrü

48 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

MEROZAN 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

IV enjeksiyon ve infüzyon için taze hazırlanmış solüsyonların kullanılması önerilir. Çözülmüş ürün hemen kullanılmalıdır ve eğer gerekli ise çözülmüş halde buzdolabında en fazla 24 saat saklanmalıdır.

### Rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Seyreltici	25°C'de stabil kaldığı saatler	4°C'de stabil kaldığı saatler
Aşağıdakilerle hazırlanmış solüsyonlar (1-20 mg/ml)		
% 0.9 sodyum klorür	8	48
% 5 glukoz	3	14
% 5 glukoz ve % 0.225 sodyum klorür	3	14
% 5 glukoz ve % 0.9 sodyum klorür	3	14
% 5 glukoz ve % 0.15	3	14



potasyum klorür		
% 2.5 veya % 10 mannitol intravenöz infüzyon	3	14
% 10 glukoz	2	8
% 5 glukoz ve % 0.02 sodyum bikarbonat intravenöz infüzyon	2	8

#### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip-I kauçuk tıpa üzerine alüminyum kapşonlu, tip-III cam flakon

Tıbbi ürün 1 veya 10 flakonluk ambalajlarda piyasaya sunulur.

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

MEROZAN, yaklaşık 5 dakika süren intravenöz bolus enfeksiyon veya yaklaşık 15-30 dakika süren intravenöz infüzyon ile spesifik uygun takdim şekilleri ile uygulanır.

Bolus intravenöz enfeksiyonla kullanılacak MEROZAN steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır (250 mg meropenem için 5 ml). Bu yaklaşık 50 mg/ml'lik bir konsantrasyon sağlar. Çözünmüş solüsyonlar berrak, renksiz veya açık sarı renklidir.

MEROZAN, intravenöz infüzyon uygun infüzyon sıvıları ile çözülebilir (50-200 ml).

MEROZAN aşağıdaki infüzyon sıvıları ile kullanılabilir.

- % 0.9'luk Sodyum klorür solüsyonu
- % 5 veya % 10'luk Glukoz solüsyonu
- % 5 Glukoz solüsyonu ile % 0.02 Sodyum bikarbonat
- % 0.9 Sodyum klorür ve % 5 Glukoz
- % 5 Glukoz ile % 0.225 Sodyum klorür solüsyonu
- % 5 Glukoz ile % 0.15 Potasyum klorür solüsyonu
- % 2.5 veya % 10 Mannitol solüsyonu

MEROZAN diğer ilaçları içeren solüsyonlarla karıştırılmamalıdır.

Hazırlama ve uygulama sırasında standart aseptik teknik izlenmelidir.

Hazırlanmış solüsyonlar kullanılmadan önce çalkalanmalıdır.

Bütün flakonlar tek kullanım içindir.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir

#### 7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.  
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad.  
No:172 34755 Ataşehir-İstanbul  
Tel: 0 216 4284029





Faks: 0 216 4284086

**8. RUHSAT NUMARASI**

127/4

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 01.10.2014

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**



## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FAVİMOL 200 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Favipiravir 200 mg

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler şeklindedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Yeni veya yeniden ortaya çıkan influenza virüs enfeksiyonları (diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkili olmadığı veya yetersiz olduğu olgularla sınırlıdır) tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde doz aşağıdaki şekilde verilir:

1. gün: sabah 1600 mg (8 tablet) ve akşam 1600 mg (8 tablet) olmak üzere günde iki kez

2-5. günler: sabah 600 mg (3 tablet) ve akşam 600 mg (3 tablet) olmak üzere günde iki kez verilir.

Kullanım süresi 5 gündür.

#### Uygulama şekli:

Oral uygulanır.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinde artış bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğinde kullanımı konusunda veri mevcut değildir. Ancak, gut hastaları ya da gut öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda (kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir) dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir. Favipiravir çocuklarda denenmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda fizyolojik işlevler genellikle azaldığından, FAVİMOL genel sağlık durumları izlenerek dikkatle uygulanmalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- İlacın içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalar
- Gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlar (Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmiştir. Bkz. Bölüm 4.6)

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler ve teratojenisite gözlenmesi sebebiyle gebe ya da gebelik şüphesi olan kadınlarda favipiravir kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara favipiravir uygulamadan önce negatif gebelik testi onaylanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6). Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanılmalıdır) kullanılması ve tüm riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Ayrıca gebe kadınlar ile cinsel ilişkiye girilmemesi konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Tedaviden önce hasta ve aile bireylerine etkililik ve riskler (fetüs maruziyeti riski de dahil) yazılı olarak açıklanmalı ve yazılı onam alınmalıdır.

Kullanımdan önce favipiravir kullanımının gerekliliği dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

Favipiravir yalnızca yeni ya da yeniden ortaya çıkan bir influenza virüs salgınında diğer anti-influenza virüs ajanlarının yetersiz ya da etkisiz kaldığı durumlarda ve devletin influenza virüslerine karşı önlem olarak bu tıbbi ürünü kullanım kararı alması halinde kullanılır. Bu tıbbi ürün uygulanırken, influenza virüsleri gibi virüslere karşı önlem ile ilişkili devlet talimatını içeren güncel bilgi sağlanmalıdır ve yalnızca uygun hastalara reçete edilmelidir.



Favipiravir bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili değildir.

Favipiravirin çocuklarda kullanımı mevcut değildir.

Tedavi, influenza benzeri semptomların görülmesinden hemen sonra başlatılmalıdır.

Favipiravir yeni veya yeniden ortaya çıkan virüs enfeksiyonları için kullanılmamıştır. Advers olaylar ve klinik çalışma sonuçlarına ilişkin bilgiler onaylanan dozdan daha düşük dozlarla yürütülen Japon klinik çalışmalarına dayanmaktadır.

Gut hastaları ya da gut öyküsü olan hastalarda ve hiperürisemili hastalarda kan ürik asit seviyesi artabilir ve semptomlar ağırlaşabilir. Bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Favipiravirin onaylanmış dozaj ile etkililiğini ve güvenliliğini incelemek için herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Onaylanan dozaj, influenza virüsü enfeksiyonu olan hastalarda plasebo kontrollü bir faz I / II klinik çalışmasının sonuçlarına ve Japon ve deniz aşırı çalışmalardan elde edilen farmakokinetik verilere dayanılarak tahmin edilmiştir. Japonya dışında yapılan farmakokinetik çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda favipiravir plazma seviyesinin arttığı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Nedensel ilişki bilinmemekle birlikte, favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirilmiştir. Çocukların ve reşit olmayanların tedavisi için, düşme gibi anormal davranışlardan kaynaklanan bir kaza durumunda önleyici bir yaklaşım olarak, hastalara / ailelerine, anti-influenza virüs ajanları ile tedaviye başlandıktan sonra (i) anormal davranış gelişebildiği ve (ii) dolayısıyla ebeveynlerin çocukların / reşit olmayanların evde tedavi edildiklerinde en az 2 gün boyunca yalnız bırakılmamaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. İnfluenza ensefalopatisi ile ilişkili benzer semptomlar bildirildiğinden, yukarıdaki ile aynı talimat verilmelidir.

İnfluenza virüsü enfeksiyonu bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilir veya influenza benzeri semptomlarla karıştırılabilir. Bakteriyel enfeksiyon durumunda veya bakteriyel enfeksiyon olduğundan şüpheleniliyorsa, anti-bakteriyel ajanların uygulanması gibi uygun önlemler alınmalıdır.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Favipiravir, sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez; çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) tarafından ve kısmen de ksantin oksidaz (XO) tarafından metabolize edilir. Favipiravir AO ve CYP2C8'i inhibe eder, ancak CYP'yi uyarır (Bkz. Bölüm 5.2).

Favipiravir, aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.

İlaç	Bulgular, Semptomlar ve Tedavi	Mekanizma ve Faktörleri	Risk
------	--------------------------------	-------------------------	------



Pirazinamid	Kan ürik asit seviyesi artar. Pirazinamid günde bir kez 1,5 g ve favipiravir 1200 mg / 400 mg günde iki kez uygulandığı durumda, pirazinamid tek başına uygulandığında kan ürik asit seviyesi 11,6 mg/dL ve favipiravir ile kombinasyon halinde uygulandığında 13,9 mg/dL idi.	Renal tübülde ürik asitin yeniden emilimi, ilave olarak artar.
Repaglinid	Repaglinidin kan seviyesi artabilir ve repaglinide karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	CYP2C8'in inhibisyonu kan repaglinid seviyesini arttırır.
Teofillin	Favipiravirin kan seviyesi artabilir ve favipiravire karşı advers reaksiyonlar meydana gelebilir.	XO ile etkileşim favipiravirin kan seviyesini artırabilir.
Famsiklovir Sulindak	Bu ilaçların etkililiği azalabilir.	AO'nun favipiravir tarafından inhibisyonu, bu ilaçların aktif formlarının kan seviyesini azaltabilir.

Favipiravir, *in vitro* olarak, doza ve zamana bağlı bir şekilde AO'yu geri dönüşümsüz olarak inhibe etmiş ve doza bağlı bir şekilde CYP2C8'i inhibe etmiştir. XO için inhibitör aktivite yoktur ve CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 için zayıf inhibitör aktivite vardır. Hidroksillenmiş metabolit; CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'e zayıf inhibitör aktivite göstermiştir, Favipiravirin CYP üzerinde indükleyici etkisi gözlenmemiştir.

İlaç-ilaç etkileşimleri klinik çalışmaları:

Birlikte uygulanan ilaçların favipiravir'in farmakokinetiği üzerine etkileri

Birlikte uygulanan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir için parametre oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				C <sub>max</sub>	AUC
Teofilin 1-9. günler günde iki kez 200mg,	6. gün günde iki kez 600mg, 7-10.	10	6. gün	1,33 [1,19; 1,48]	1,27 [1,15; 1,40]



10. gün günde bir kez 200mg	günler günde bir kez 600mg		7. gün	1,03 [0,92; 1,15]	1,17 [1,04; 1,31]
Oseltamivir 1-5. günler günde iki kez 75mg, 6. gün günde bir kez 75mg	5. gün günde iki kez 600mg, 6. gün günde bir kez 600mg	10	6. gün	0,98 [0,87; 1,10]	1,01 [0,91; 1,11]
Raloksifen 1 ila 3. günler günde bir kez 60mg <sup>1</sup>	1. gün günde iki kez 1200mg, 2. gün günde iki kez 800mg, 3. gün günde bir kez 800mg	17	1. gün	1 [0,9; 1,10]	1,03 [0,95; 1,12]
			3. gün	0,9 [0,81; 0,99]	0,85 [0,79; 0,93]
Hidralazin 1 ve 5. günler günde bir kez 5mg	1. gün 1200mg / 400mg, 2-4. günler günde iki kez 400mg, 5.gün günde bir kez 400mg	14	1. gün	0,99 [0,92; 1,06]	0,99 [0,92; 1,07]
			5. gün	0,96 [0,89; 1,04]	1,04 [0,96; 1,12]

<sup>1</sup> Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

Favipiravirin, birlikte uygulanan ilaçların farmakokinetiği üzerinde etkileri

Birlikte uygulanan ilaç ve dozu	Favipiravir dozu	n	Dozlama zamanı	Favipiravir için parametre oranı (%90 GA) (Birlikte uygulanan / tek başına uygulanan)	
				C <sub>max</sub>	AUC
Teofilin 1-9. günler günde iki kez 200mg, 10. gün günde bir kez 200mg	6. gün günde iki kez 600mg, 7-10. günler günde bir kez 600mg	10	7. gün	0,93 [0,85; 1,01]	0,92 [0,87; 0,97]
			10. gün	0,99 [0,94; 1,04]	0,97 [0,91; 1,03]
Oseltamivir 1-5. günler günde iki kez 75mg, 6. gün günde bir kez 75mg	5. gün günde iki kez 600mg, 6. gün günde bir kez 600mg	10	6. gün	1,10 [1,06; 1,15]	1,14 [1,10; 1,18]





Asetaminofen 1 ve 5. gün günde bir kez 650mg <sup>1</sup>	1. gün günde iki kez 1200mg, 2-4. gün günde iki kez 800mg, 5. gün günde bir kez 800mg	28	1. gün	1,03 [0,93; 1,14]	1,16 [1,08; 1,25]
			5. gün	1,08 [0,96; 1,22]	1,14 [1,04; 1,26]
Noretindron / Etinilestradiol Kombinasyonu 1-5. günler günde bir kez 1mg / 0,035mg <sup>1</sup>	1. gün günde iki kez 1200mg, 2-4. günler günde iki kez 800mg, 5. gün günde bir kez 800mg	25	12. gün <sup>2</sup>	1,23 [1,16; 1,30]	1,47 [1,42; 1,52]
			12. gün <sup>3</sup>	1,48 [1,42; 1,54]	1,43 [1,39; 1,47]
Repaglinid 13. gün günde bir kez 0,5mg <sup>1</sup>	1. gün günde iki kez 1200mg, 2-4. günler günde iki kez 800mg, 5. gün günde bir kez 800mg	17	13. gün	1,28 [1,16; 1,41]	1,52 [1,37; 1,68]
Hidralazin 1 ve 5. günler günde bir kez 5mg	1. gün 1200mg / 400mg, 2-4. günler günde iki kez 400mg, 5.gün günde bir kez 400mg	14	1. gün	0,73 [0,67; 0,81]	0,87 [0,78; 0,97]
			5. gün	0,79 [0,71; 0,88]	0,91 [0,82; 1,01]

1 Japon olmayan popülasyonun sonuçlarıdır.

2 Noretindron

3 Etinilestradiol

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Gebelik durumunda veya gebelik şüphesi olan kadınlarda uygulanmaz.



### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara favipiravir uygulamadan önce negatif gebelik testi onaylanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun kullanılması ve tüm riskler ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir. Tedavi sırasında gebelik şüphesi olur ise tedavi derhal kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

FAVİMOL gebe veya gebelik şüphesi olan kadınlara uygulanmaz. Klinik maruziyete benzer veya daha düşük maruziyet düzeylerine sahip hayvan çalışmalarında erken embriyonik ölümler (sıçanlar) ve teratojenisite (maymunlar, fareler, sıçanlar ve tavşanlar) gözlemlenmiştir.

Favipiravirin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Favipiravir gebelik döneminde kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

FAVİMOL'ü emziren kadınlara uygularken emzirme durdurulmalıdır. Hidroksillenmiş bir form olan favipiravirin ana metabolitinin anne sütüne dağıldığı gösterilmiştir.

### **Üreme yeteneği/ Fertilite**

Favipiravir sperm içerisinde dağılır. Bu tıbbi ürün erkek hastalara uygulanırken tedavi sırasında ve tedavi sonlanımından sonraki 7 gün süresince en etkili kontrasepsiyon metodunun (erkekler kondom kullanmalıdır) kullanılması gerekliliği ve tüm riskler ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir.

Hayvan çalışmalarında, sıçanlarda (12 haftalık) ve genç köpeklerde (7 ila 8 aylık) testiste histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) anormal sperm bulguları bildirilmiştir. İlaç kesildikten sonra bu çalışmalarda iyileşme veya iyileşme eğilimi gözlenmiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Favipiravir dahil anti-influenza virüs ajanlarının uygulanmasından sonra anormal davranış gibi psikonörotik semptomlar bildirildiğinden ve bulanık görme yapabileceğinden hastalar araç ve makine kullanma konusunda uyarılmalıdır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, FAVİMOL'ün içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

FAVİMOL hiçbir zaman onaylanmış dozaj ile verilmemiştir. Japon klinik çalışmalarında ve global faz III çalışmasında (onaylanan dozajdan daha düşük doz seviyeleri ile yapılan çalışmalar), güvenlik açısından değerlendirilen 501 hastanın 100'ünde (%19,96) (anormal laboratuvar test değerleri dahil) advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Başlıca advers reaksiyonlar 24 hastada (%4,79) kan ürik asit seviyesinin artması, 24 hastada (%4,79) ishal, 9 hastada



(%1,80) nötrofil sayısında azalma, 9 hastada (%1,80) AST (GOT) artışı, 8 hastada (%1,60) ALT (GPT) artışını içermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1.000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1.10.000$  ile  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Diğer anti-influenza virüsü ajanları (benzer ilaçlar) ile aşağıdaki klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar dikkatle izlenmeli ve herhangi bir anormallik gözlenirse, tedavi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

- **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Beyaz kan hücresi sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma, trombosit sayısında azalma

- **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Şok, anafilaksi

- **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Nörolojik ve psikiyatrik belirtiler (bilinç bozukluğu, anormal davranış, delirium, halüsinasyon, sanrı, konvülsiyon vb.)

- **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Zatürre

- **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Hemorajik kolit

- **Hepatobiliyer hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit fulminan, karaciğer fonksiyon bozukluğu, sarılık

- **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz (TEN), okülomukokutanöz sendrom (Stevens-Johnson Sendromu)

- **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Akut böbrek hasarı

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, Japon klinik çalışmalarında ve küresel faz III klinik çalışmada gözlenen advers reaksiyonlardır (onay dozundan daha düşük doz seviyeleriyle yapılan



çalışmalar). Bu advers reaksiyolar meydana gelirse, semptomlara göre uygun önlemler alınmalıdır.

- **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Nötrofil sayısında azalma, beyaz kan hücresi sayısında azalma

Yaygın olmayan: Beyaz kan hücresi sayısında artış, retikülosit sayısında azalma, monosit artışı

- **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme, göz ağrısı

- **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

- **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Supraventriküler ekstrasistoller

- **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kanda ürik asit artışı, kan trigliserit artışı

Yaygın olmayan: İdrarda glikoz varlığı, kan potasyumunda azalma

- **Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Astım, orofaringeal ağrı, rinit, nazofarenjit, tonsilde polip

- **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: İshal (%4,79)

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, karın ağrısı, karın rahatsızlığı, duodenum ülseri, hematokezya, gastrit, disguzi

- **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın: AST (GOT) artışı, ALT (GPT) artışı,  $\gamma$ -GTP artışı

Yaygın olmayan: Kan ALP artışı, kan bilirubin artışı

- **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Pigmentasyon, morarma, döküntü, egzama, kaşıntı

- **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: İdrarda kan, kan CPK düzeylerinde artış

#### 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

Veri mevcut değildir. Aşırı dozda alınması durumunda toksik yan etkilere yol açabilir. Özel bir antidotu olmadığından semptomatik tedavi yapılmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, direkt etkili antiviraller

ATC kodu: J05AX27

#### In vitro antiviral aktivite

Favipiravir, EC<sub>50</sub> değeri 0,014-0,55 µg/mL olan A tipi ve B tipi influenza virüsü laboratuvar suşlarına karşı antiviral aktivite göstermiştir.

Adamantan (amantadin ve rimantadin), oseltamivir veya zanamivire dirençli suşları içeren mevsimsel A tipi ve B tipi influenza virüslerine karşı EC<sub>50</sub>, sırasıyla 0,03-0,94 ve 0,09-0,83 µg/mL'dir.

Domuz kökenli A tipi ve yüksek patojenik suşları (H5N1 ve H7N9 dahil) içeren kuş kökenli A tipi gibi A tipi influenza virüslerine (adamantan, oseltamivir veya zanamivire dirençli suşlar dahil) karşı EC<sub>50</sub>, 0,06-3,53 µg/mL'dir.

Adamantan, oseltamivir ve zanamivire dirençli A tipi ve B tipi influenza virüslerine karşı EC<sub>50</sub> 0,09-0,47 µg/mL'dir ve çapraz direnç gözlenmemiştir.

#### Direnç

Favipiravir varlığında 30 pasajdan sonra A tipi influenza virüslerinin favipiravire duyarlılığında herhangi bir değişiklik gözlenmemiş ve dirençli virüs seçilmemiştir.

Favipiravirin hücrelerde bir ribosil trifosfat formuna (favipiravir RTP) metabolize olduğu ve favipiravir RTP'nin influenza viral replikasyonunda yer alan RNA polimerazı seçici olarak inhibe ettiği düşünülmektedir. İnsan DNA polimerazları α, β ve γ'ya karşı aktivite ile ilgili olarak, favipiravir RTP (1000 µmol/L) α üzerinde inhibitör etki göstermez, α üzerinde %9.1-13.5 inhibitör etki ve γ üzerinde %11.7-41.2 inhibitör etki gösterir. İnsan RNA polimeraz II üzerindeki favipiravir RTP'nin inhibitör konsantrasyonu (IC<sub>50</sub>) 905 µmol/L'dir.

#### Klinik çalışmalar

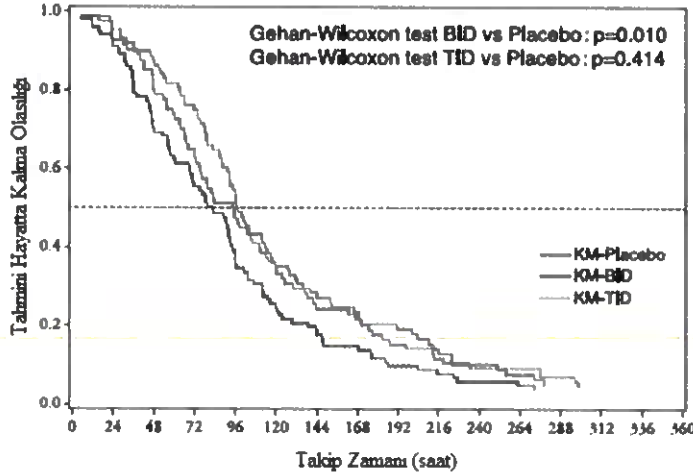
Global faz III çalışmasını içeren klinik çalışmalarda, favipiravire dirençli influenza virüslerinin ortaya çıkışı hakkında bilgi elde edilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1 Direnç).

#### Japon olmayan popülasyon

Tip A ya da tip B influenza hastalarında plasebo kontrollü bir faz I/II çalışma yürütülmüştür (1800 mg / 800 mg BID, 1. günde 1800 mg günde iki kez, ardından 4 gün boyunca 800 mg günde iki kez oral; 2400 mg / 600 mg TID, 1. günde 2400 mg + 600 mg + 600 mg, ardından 4 gün boyunca günde üç kez 600 mg oral. Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde



iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral'dır). Çalışmanın birincil sonlanım noktası 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Buna göre favipiravir 1800 mg / 800 mg BID (101 hasta) doz rejimi, plaseboya kıyasla (88 hasta), influenza semptomlarında zamanla anlamlı hafifleme sağlamıştır (p=0,01, Gehan-Wilcoxon test). Ancak favipiravir 2400 mg / 600 mg TID (82 hasta) anlamlı fark göstermemiştir (p=0,414, Gehan-Wilcoxon test).



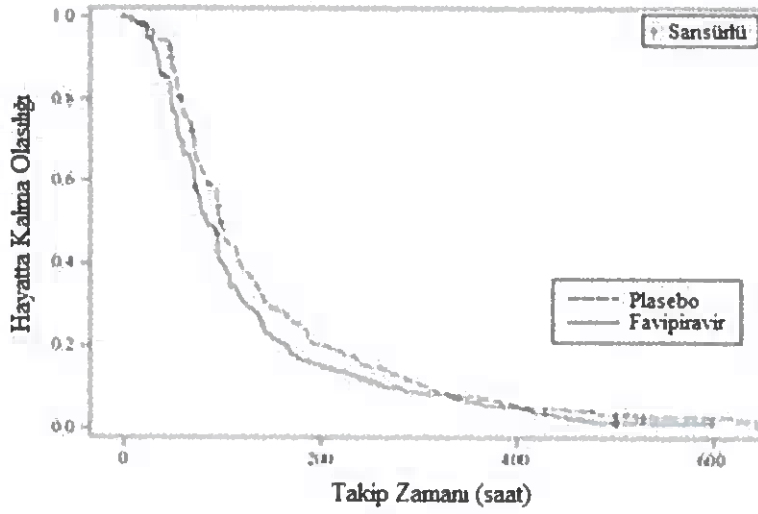
Şekil 1. İnfluenza semptomlarının zamanla hafiflemesi

A tipi veya B tipi influenza hastalarında primer sonlanım noktasının primer influenza semptomlarının hafiflediği süre olan plasebo kontrollü iki faz III çalışma yürütülmüştür. (1 gün boyunca günde iki kez 1800 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulama [1800 mg / 800 mg BID]; Çalışma 1 ve Çalışma 2) Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral"dir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Hafifleme ise 6 grip semptomunun tamamının ya hiç bulunmadığı ya da hafif olduğu ve ateşin düzeldiği, her ikisinin de en az 21,5 saat devam ettiği koşul olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonuçları aşağıda sunulmuştur.

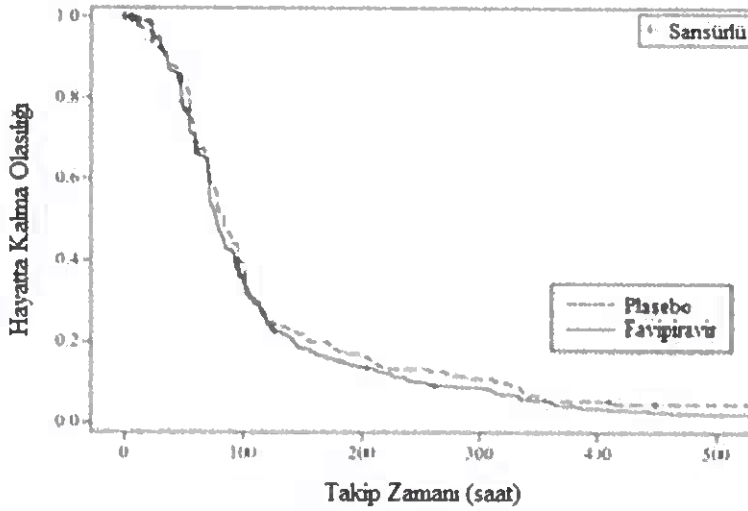
Birincil analiz sonuçları (Tedaviye alınan (ITT) popülasyon)

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	Favipiravir (N=301)	Plasebo (N=322)	Favipiravir (N=526)	Plasebo (N=169)
Vaka sayısı	288	306	505	163
Medyan [%95 GA] (saat)	84,2 [77,1; 95,7]	98,6 [94,6; 107,1]	77,8 [72,3; 82,5]	83,9 [76,0; 95,5]
p-değeri (Peto-Peto-Prentice test)	0,004		0,303	





Şekil 2. Birincil sonlanım noktasına göre Kaplan-Meier tablosu (ITT popülasyon, Çalışma 1)



Şekil 3. Birincil sonlanım noktasına göre Kaplan-Meier tablosu (ITT popülasyon, Çalışma 2)

#### Küresel faz III klinik çalışma (yetişkinler)

A tipi veya B tipi influenza hastalarında (640 hasta [Japonya'dan 467 hasta, Kore'den 55 hasta ve Tayvan'dan 118 hasta]), oseltamivir fosfata (5 gün boyunca günde iki kez 75 mg) karşı favipiravir (dozaj, yetişkinler için onaylanmış dozajdan farklı olarak; 1. gün 1200 mg + 400 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg. Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oral"dir) ile yapılan global bir faz III klinik çalışma gerçekleştirildi. Primer influenza semptomlarını hafifletmek için medyan süre (% 95 GA. Çalışma ilacına başladıktan sonra 7 primer influenza semptomunu [öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, ateşli hissetme, vücut ağrısı, yorgunluk] hafifletmek için gereken süre. Hafifleme, hasta günlüklerindeki tüm skorların 1 ya da altına düştüğü ve 21,5 saat süreyle değişmediği kayıtlara göre araştırmacı tarafınca puanlanan durum olarak tanımlanmıştır.), favipiravir grubu (377 hasta) için 63,1 saat (55,5;



70,4) ve oseltamivir fosfat grubu (380 hasta) için 51,2 saat (45,9; 57,6) olmuştur. Primer influenza semptomlarının zamanla hafifletilmesi için favipiravir'in oseltamivir fosfata olan risk oranı (% 95 GA) 0,818 (0,707; 0,948) idi ve favipiravir'in etkililiği gösterilmemiştir (p = 0,007, log-rank testi).

#### Japon olmayan popülasyonda faz II klinik çalışma

A tipi veya B tipi influenza hastalarında plasebo kontrollü, faz II bir çalışma yürütülmüştür (1000 mg / 400 mg günde iki kez: 1 gün boyunca günde iki kez 1000 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg favipiravir oral uygulaması; 1200 mg / 800 mg günde iki kez: 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg favipiravir oral uygulaması; plasebo, günde iki kez). Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 6 primer influenza semptomunu (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, vücut ağrıları ve yorgunluk) ve vücut sıcaklığını hafifletmek için gereken süredir. Hafifleme, tüm skorların 1 veya altına düştükten sonra 21,5 saat veya daha uzun süreyle değişmeden kaldığı ve vücut sıcaklığının 20 ila <65 yaş için 38 °C'nin altına ve ≥65 yaş için 37,8 °C'nin altına düştüğü durum olarak tanımlanmıştır. Primer influenza semptomlarını hafifletmek için medyan süre (% 95 GA); 1000 mg / 400 mg günde iki kez grubu (88 hasta) için 100,4 saat (82,4; 119,8), 1200 mg / 800 mg günde iki kez grubu (121 hasta) için 86,5 saat (79,2; 102,1) ve plasebo grubu (124 hasta) için 91,9 saat (70,3; 105,4) olmuştur. Favipiravir grubu ile plasebo grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05, Gehan-Wilcoxon testi; çoklu karşılaştırmalar için genel tip I hata oranını düzenlemek için kullanılır).

#### 5.2 Farmakokinetik özellikler

##### Emilim:

Aşağıdaki tablo, 8 sağlıklı yetişkinde 1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg, daha sonra 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg, ardından 1 gün boyunca günde bir kez 600 mg (1600 mg / 600 mg BID) oral uygulamadan sonra favipiravir'in farmakokinetik parametrelerini göstermektedir.

##### Favipiravirin farmakokinetik parametreleri

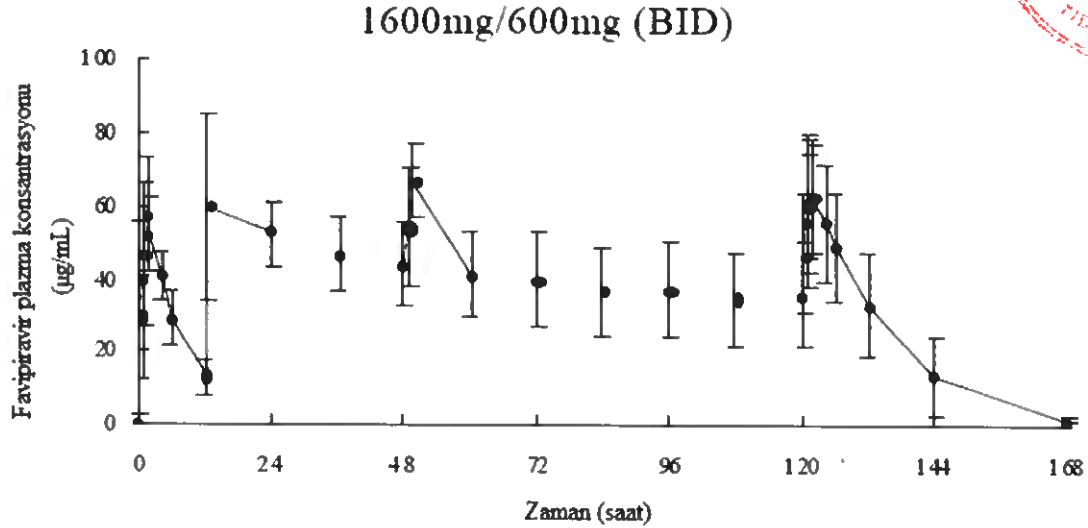
Doz		C <sub>max</sub> <sup>1</sup> (µg/mL)	EAA <sup>1,2</sup> (µg.sa/mL)	T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (sa)	T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (sa)
1600 mg / 600 mg BID	1. gün	64,56 (17,2)	446,09 (28,1)	1,5 (0,75; 4)	4,8±1,1
	6. gün	64,69 (24,1)	553,98 (31,2)	1,5 (0,75; 2)	5,6±2,3

1 Geometrik ortalama (%CV)

2 1. gün: EAA<sub>0-∞</sub>, 6. gün: EAA<sub>τ</sub>

3 Medyan (minimum, maksimum)

4 Ortalama±SS



Şekil 4. Favipiravir'in plazma konsantrasyonu - zaman çizelgesi

Aldehit oksidaz (AO) aktivitesinin az olduğu görülen sağlıklı bir yetişkine 7 gün boyunca birden fazla oral uygulamadan\*\* sonra, değişmemiş ilacın tahmini EAA değeri 1. günde 1452,73 µg.saate/mL ve 7. günde 1324,09 µg.saate/mL olmuştur.

\*\* 1. günde 1200 mg + 400 mg, daha sonra 2. ve 6. günlerde günde iki kez 400 mg ve ardından 7. günde günde bir kez 400 mg. Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır".

#### Dağılım:

Maymunlara oral tek doz <sup>14</sup>C-favipiravir uygulandığında, dokularda geniş bir şekilde dağılım görülmüştür. Her dokunun radyoaktivitesi, uygulamadan sonra 0,5 saat içinde zirve yapmış ve plazmadaki radyoaktiviteye paralel olarak değişmiştir. Akciğer dokularındaki radyoaktivitenin plazmadakine oranı, uygulamadan sonra 0,5 saat içinde 0,51 olmuş ve enfeksiyon bölgesi olarak kabul edilen solunum dokularına ilaç hızla dağılmıştır. Böbrekte radyoaktivite 2,66 oranı ile plazmadan daha yüksek olmuştur. Kemikler hariç her dokuda radyoaktivite, uygulamadan sonraki 24 saat içinde zirve noktanın ≤% 2,8'ine düşmüştür.

#### Japon olmayan popülasyona ait sonuçlar

Favipiravir, 20 sağlıklı yetişkin erkek hastaya 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg / 800 mg BID)\*\*\* uygulandığında, spermadaki ilacın geometrik ortalama konsantrasyonu 3. günde 18,341 µg/mL ve tedaviden sonraki ikinci günde 0,053 µg/mL olmuştur. Sperma seviyeleri tedavinin bitiminden sonraki 7 gün içinde tüm hastalarda kantifikasyon sınırının (0,02 µg/mL) altına düşmüştür. Spermada ilaç konsantrasyonunun plazmadakine oranı 3. günde ortalama 0,53 ve tedaviden sonraki ikinci günde ortalama 0,45 olmuştur.

\*\*\* Favipiravir'in onaylanmış dozu "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır".



Serum protein bağlanma oranı 0,3 ila 30 µg/mL'de %53,4 ila 54,4'tür (*in vitro*, santrifüj ultrafiltrasyon).

#### Biyotransformasyon:

Favipiravir sitokrom P-450 (CYP) ile metabolize edilmez, çoğunlukla aldehid oksidaz (AO) ile metabolize edilir ve kısmen ksantin oksidaz (XO) ile hidroksillenmiş bir formda metabolize olur. İnsan karaciğer mikrozomlarını kullanan çalışmalarda, hidroksilat oluşumu AO aktivitesinde bireyler arası maksimum 12 kat değişim ile 3,98 ila 47,6 pmol/mg protein/dakika arasında değişmektedir. Hidroksilatlı formdan farklı bir metabolit olarak insan plazması ve idrarında bir glukuronat konjugatı gözlenmiştir.

#### Eliminasyon:

Favipiravir esas olarak hidroksillenmiş bir form olarak idrar ile atılır ve az miktarda değişmemiş ilaç gözlenir. 6 sağlıklı yetişkinle yapılan bir 7 günlük oral çoklu doz çalışmasında\*\*\*\*, son uygulamadan sonraki 48 saat boyunca değişmemiş ilacın ve hidroksillenmiş formun kümülatif idrar atılım oranı sırasıyla %0,8 ve %53,1 olmuştur.

\*\*\*\* 1. günde 1200 mg + 400 mg, daha sonra 2. ve 6. günlerde günde iki kez 400 mg, ardından 7. günde günde bir kez 400 mg. Onaylanmış favipiravir dozu, "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır".

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar:

Favipiravir, hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara (Child-Pugh sınıfı A ve B olan, her bir grupta 6 hasta) 1 gün boyunca günde iki kez 1200 mg, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 800 mg (1200 mg / 800 mg)\*\*\*\*\* doz rejiminde oral olarak uygulandığında, 5. günde  $C_{max}$  ve EAA, sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla 1,6 kat ve 1,7 kat; orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda sırasıyla 1,4 kat ve 1,8 kat olmuştur.

Favipiravir şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara (Child-Pugh sınıfı C, 4 hasta) 1 gün boyunca günde iki kez 800 mg ardından 2 gün boyunca günde iki kez 400 mg (800 mg / 400 mg BID)\*\*\*\*\* doz rejiminde oral olarak uygulandığında, 3. günde  $C_{max}$  ve EAA, sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında sırasıyla yaklaşık 2,1 kat ve 6,3 kat olmuştur.

\*\*\*\*\* Onaylanmış favipiravir dozu, "1 gün boyunca günde iki kez 1600 mg oral, ardından 4 gün boyunca günde iki kez 600 mg oraldır".

#### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvan modellerinde terapötik etki



Influenza virüsleri A (H7N9), A (H1N1) pdm09 veya A (H3N2) ile aşılanan fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral  $\leq 60$  mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla akciğer dokularında virüs titrlerinde azalma gözlenmiştir. Influenza virüsleri A (H3N2) veya A (H5N1) ile aşılanan fare enfeksiyonu modellerinde, 5 günlük oral 30 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla terapötik etki gözlenmiştir. Influenza virüsü A (H3N2) ile aşılanan SCID fare enfeksiyon modelinde, terapötik etki, 14 günlük oral 30 mg/kg/gün dozda favipiravir uygulamasıyla gözlenmiştir.

Hayvan çalışmalarında klinik maruziyete benzer ve ondan daha düşük düzeylerde maruziyet durumunda erken embriyonik ölüm (ratlar) ve teratojenisite (maymun, fare, rat ve tavşan) gözlenmiştir.

Jüvenil köpeklerde (8 haftalık) yapılan 1 aylık çalışmada letal dozdan daha düşük dozda (60 mg/kg/gün) verilmesinden 20 gün sonra ölüm vakaları gözlenmiştir. Jüvenil hayvanlarda (6 günlük ratlar ve 8 haftalık köpeklerde) anormal yürüyüş, iskelet sistemi kas liflerinde atrofi ve papiller kaslarda dejenerasyon/nekroz/mineralizasyon bildirilmiştir.

Hayvan çalışmalarında ratlarda (12 haftalık) ve küçük köpeklerde (7-8 aylık) testislerde histopatolojik değişiklikler ve farelerde (11 haftalık) spermelerinde anormal bulgular bildirilmiştir. Uygulama sonlandırıldıktan sonra iyileşme veya iyileşmeye eğilim gözlenmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Povidon

Kolloidal silikon dioksit

Krospovidon

Sodyum stearil fumarat

Opadry sarı [hipromelloz, titanyum dioksit (E171), polietilen glikol / makrogol, sarı demir oksit (E172)].

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

40 tabletlik şeffaf PVC/PVDC /Aluminyum Folyo ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.



**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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.  
Esenler/İSTANBUL  
Tel: 0 850 201 23 23  
Faks: 0 212 482 24 78  
E-mail: bilgi@neutec.com.tr

**7. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2020/148

**9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**





## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİMEXİD 600 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Linezolid 600 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LİMEXİD preparatları aşağıda belirtilen mikroorganizmaların duyarlı suşları tarafından oluşturulan aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir. LİMEXİD'in Gram negatif patojenlere karşı klinik etkinliği yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike değildir. Eş zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da şüphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir.

- **Vankomisine-dirençli *Enterococcus faecium* enfeksiyonları:** Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar da dahil olmak üzere.
- **Nozokomiyal pnömoni:** *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar) veya *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç dirençli suşlar [MDRSP] dahil) tarafından oluşturulan.
- **Deri ve deri yapılarına ait komplike enfeksiyonlar (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil, osteomyelitin eşlik etmediği):** *Staphylococcus aureus* (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar), *Streptococcus pyogenes* veya *Streptococcus agalactiae* tarafından oluşturulan. LİMEXİD komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında **sadece**, mikrobiyolojik testler ile enfeksiyonun duyarlı Gram pozitif bakterilere bağlı olduğu kanıtlandığı durumlarda endikedir. LİMEXİD Gram negatif patojenlere bağlı enfeksiyonlarda etkin değildir. LİMEXİD, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonlar eşlik ettiği biliniyor veya şüpheleniliyor ise sadece başka bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumda kullanılmalıdır. Bu durumda, Gram negatif organizmalara karşı tedavi eşzamanlı olarak başlatılmalıdır. LİMEXİD dekübitus ülserli hastalarda çalışılmamıştır.
- **Deri ve deri yapılarına ait komplike olmayan enfeksiyonlar:** *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı suşlar) veya *Streptococcus pyogenes* tarafından oluşturulan.



- **Toplumdan edinilmiş pnömoni:** Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar da dahil olmak üzere *Streptococcus pneumoniae* (çoklu-ilaç dirençli suşlar [MDRSP] dahil) veya *Staphylococcus aureus* (sadece metisiline duyarlı suşlar) tarafından oluşturulan.

MDRSP aşağıda belirtilen antibiyotiklerin iki ya da daha fazlasına dirençli suşları belirtmektedir: penisilin, ikinci kuşak sefalosporinler, makrolidler, tetrasiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

**Yetişkinler:**

Enfeksiyonların tedavisi için, LİMEXİD formülasyonlarının önerilen dozajları aşağıdaki tabloda verilmiştir. LİMEXİD dozları 12 saatte bir uygulanır. Metisiline-dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu olan erişkin hastalar 12 saatte bir LİMEXİD 600 mg ile tedavi edilmelidir.

LİMEXİD için dozaj şeması			
Enfeksiyon*	Dozaj,uygulama yolu ve sıklığı		Önerilen tedavi süresi (ardışık günler)
	Pediyatrik hastalar (0-11 yaş)**	Yetişkinler ve Gençler (12 yaş ve üzeri)	
Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar da dahil olmak üzere vankomisine dirençli <i>Enterococcus faecium</i> enfeksiyonları	8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral <sup>†</sup>	12 saatte bir 600 mg IV veya oral <sup>†</sup>	14 - 28 gün
Nozokomiyal pnömoni			
Deri ve deri yapılarına ait komplike enfeksiyonlar	8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral <sup>†</sup>	12 saatte bir 600 mg IV veya oral <sup>†</sup>	10 - 14 gün
Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar da dahil olmak üzere toplumdan edinilmiş pnömoni			
Deri ve deri yapılarına ait komplike olmayan enfeksiyonlar	< 5 yaş: 8 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral <sup>†</sup> 5-11 yaş: 12 saatte bir 10 mg/kg IV veya oral <sup>†</sup>	Yetişkinlerde: 12 saatte bir 400 mg oral <sup>†</sup> Gençlerde: 12 saatte bir 600 mg oral <sup>†</sup>	10 - 14 gün
* Belirtilen patojenler sonucu oluşan (bkz. Bölüm 4.1)			
† LİMEXİD film kaplı tablet ile oral kullanım			
** 7 günden küçük prematüre (gebelik süresi < 34 hafta) yeni doğanlarda tedaviye 12 saatte bir 10 mg/kg ile başlanmalıdır. Klinik cevap yetersizliğinde 8 saatte bir 10 mg/kg dozuna çıkılması değerlendirilmelidir. Tüm yeni doğanlarda, doğumun 7. gününden itibaren doz 8 saatte bir 10 mg/kg olmalıdır.			

Kontrollü klinik çalışmalarda, tüm enfeksiyonlar için tedavi protokolünde tanımlanan süre 7 - 28 gündür. Toplam tedavi süresi, tedavi eden klinisyen tarafından enfeksiyonun yerine, şiddetine ve hastanın klinik cevabına göre belirlenmiştir.



Intravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçildiğinde doz ayarlaması gerekli değildir. LİMEXİD IV enfüzyon solüsyonu ile tedaviye başlanan hastalar, klinik olarak gerekli olduğu zaman, klinisyenin takdirine bağlı olarak LİMEXİD film kaplı tablet'e geçebilirler.

**Uygulama şekli:**

Tabletler oral olarak alınır.

Yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2 ve Bölüm 4.4).

İleri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk): Doz ayarlamasına gerek yoktur. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, klinik önemi bilinmemekle beraber, LİMEXİD'in iki başlıca metabolitine maruz kalma miktarının (10 katına kadar) artması nedeniyle, LİMEXİD, bu tip hastalarda sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır.

Hemodiyaliz tedavisinin ilk üç saatinde LİMEXİD dozunun yaklaşık %30'u uzaklaştırıldığı için, bu tedaviyi gören hastalarda LİMEXİD, diyaliz işleminden sonra kullanılmalıdır. LİMEXİD'in primer metabolitleri hemodiyalizle bir miktar uzaklaştırılsa da, ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz sonrasında bu metabolitlerin plazma konsantrasyonları, normal böbrek fonksiyonu veya orta dereceye kadar böbrek yetmezliği olan hastalara oranla çok daha yüksektir.

Sonuç olarak, diyaliz tedavisi gören ileri derece böbrek yetmezliği olan hastalarda, LİMEXİD sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse dikkatle kullanılmalıdır.

Bugüne kadar, böbrek yetmezliği için sürekli ayakta peritoneal diyaliz (CAPD) ya da alternatif tedavi gören hastalarda LİMEXİD kullanımına dair bir bilgi yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:** Doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak, sınırlı klinik veri bulunmaktadır ve sadece potansiyel yarar teorik riskin üzerindeyse LİMEXİD kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2. ve Bölüm 4.4).

**Pediyatrik popülasyon:**

LİMEXİD dozu pediyatrik hastalarda yaş ve vücut ağırlığına göre belirlenir (bkz bölüm 4.2, LİMEXİD için dozaj şeması)

**Geriatrik popülasyon:**

Doz ayarlamasına gerek yoktur. (bkz. Bölüm 5.2 ve Bölüm 4.4)

**Diğer:**

Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekli görülmemektedir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

LİMEXİD formülasyonları, linezolide veya bileşiminde içerdiği maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

**Monoamin Oksidaz İnhibitörleri:**

LİMEXİD, halen monoamin oksidaz A veya B'yi inhibe eden ilaçlarla (ör: fenelzin, izokarboksazid, selegilin, moklobemid) tedavi gören veya iki hafta öncesine kadar kullanmış



olan hastalarda kullanılmamalıdır.

#### Yüksek Kan Basıncı Oluşturabilen Potansiyel Etkileşimler:

Hastanın kan basıncı takip edilmediği takdirde, kontrol altına alınmamış hipertansiyonda, feokromasitomada, tirotoksikozisde ve/veya belirtilen ilaçları kullanan hastalarda LİMEXİD kullanılmamalıdır: Direkt veya indirekt sempatomimetik etki gösteren ajanlar (ör: adrenerjik bronkodilatörler psödoefedrin, fenilpropanolamin), vasopressör ajanlar (ör: epinefrin, norepinefrin), dopaminerjik ajanlar (ör: dopamin, dobutamin) (bakınız Bölüm 4.5).

#### Potansiyel Serotonerjik Etkileşimler:

Serotonin sistemi üzerinde etki eden ilaç kullananlarda LİMEXİD kullanımı serotonin sendromuna sebep olabilir. Bu nedenle serotonin geri-alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, serotonin 5HT-1 reseptör agonistleri (triptanlar), meperidin veya buspiron doğrudan ya da dolaylı sempatomimetik etkili ajanlar (adrenerjik bronkodilatörler, psödoefedrin ve fenilpropanolamin dahil), vazopressör ajanlar (epinefrin, norepinefrin gibi); dopaminerjik ajanlar (dopamin, dobutamin) ve petidin” (bakınız Bölüm 4.5) gibi ilaçlar kullananlarda, karsinoid sendromu olanlarda veya serotonin sendromunun belirti ve bulgularının yakından takip edilemeyeceği durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Serotonin sistemi üzerinden etki eden ilaç kullananlarda hayatı tehdit edici enfeksiyon varlığında LİMEXİD tedavisi başlanarak ilaç kesimi takip eden uzman tarafından değerlendirilmelidir.

Bipolar depresyon, şizoaffektif bozukluk ve akut konfüzyonel durumlara sahip olan hastalarda LİMEXİD kullanılmamalıdır.

Yapılan hayvan çalışmalarına göre linezolid ve metabolitleri anne sütüne geçebilir. Bu yüzden LİMEXİD kullanımı öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### Miyelosüpresyon

Linezolid alan hastalarda miyelosüpresyon (anemi, lökopeni, pansitopeni ve trombositopeni dahil) rapor edilmiştir. Takip edilmiş vakalarda, etkilenen hematolojik parametreler, linezolid tedavisi bırakıldığında tedavi öncesi değerlere doğru yükselmiştir. Bu etkilerin riskinin tedavi süresi ile ilgili olduğu görülmektedir. Tam kan sayımı, linezolid alan hastalarda, özellikle iki haftadan daha uzun süreyle kullananlarda, daha önceden miyelosüpresyonu olanlarda, birlikte miyelosüpresyon yapan başka ilaç alanlarda, kronik enfeksiyon için daha önce veya birlikte antibiyotik tedavisi alanlarda, haftada bir izlenmelidir. Miyelosüpresyon gelişen veya şiddeti artan hastalarda LİMEXİD tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Linezolid ile tedavi edilen yaşlı hastalar, kan diskrazileri oluşumu açısından genç hastalara göre daha yüksek risk altında olabilir. Diyaliz alıp almamalarından bağımsız şekilde, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda trombositopeni daha sık meydana gelebilir. Bu nedenle, aşağıdaki hastalarda kan sayımının yakından izlenmesi önerilmektedir: mevcut anemisi, granülositopeni veya trombositopenisi olan; hemoglobun düzeylerini düşürmesi, kan sayımını azaltması veya trombosit sayısını ya da fonksiyonunu istenmeyen şekilde etkilemesi olası ilaçları eş zamanlı kullanan; ağır böbrek yetmezliği olan; 10-14 günden fazla tedavi alan hastalar. Linezolid bu tip hastalarda yalnızca, hemoglobun düzeylerinin, kan sayımının ve trombosit sayısının yakından izlenmesi mümkün olduğunda uygulanmalıdır.

Linezolid tedavisi sırasında önemli düzeyde miyelosüpresyon meydana gelirse tedavi





sonlandırılmalıdır; tedaviye mutlaka devam edilmesinin gerektiği durumlarda, kan sayımı dikkatli şekilde izlenmeli ve uygun tedavi stratejileri kullanılmalıdır.

Buna ek olarak, linezolid alan hastalarda başlangıçtaki kan sayımından bağımsız şekilde, haftada bir kez tam kan sayımının (hemogloblin düzeyleri, trombosit sayısı ve toplam ile farklılaşmış lökosit sayıları) izlenmesi önerilmektedir.

İnsani amaçlı ilaca erken erişim çalışmalarında, önerilen maksimum 28 günlük tedaviden daha uzun süre linezolid alan hastalarda ciddi anemi insidansı daha yüksek bildirilmiştir. Bu hastalarda daha sık olarak kan transfüzyonu gerekmiştir. 28 günden daha uzun linezolid tedavisi alan hastalarda daha fazla olgu meydana gelmesiyle birlikte, kan transfüzyonu gerektiren anemi olguları pazarlama sonrası dönemde de bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde sideroblastik anemi olguları bildirilmiştir. Başlangıç zamanı bilinen durumlarda, hastaların çoğu 28 günden fazla linezolid tedavisi almıştır. Hastaların büyük bölümü, anemileri için tedavi uygulansın veya uygulanmasın, linezolidin sonlandırılmasının ardından tamamen veya kısmen iyileşmiştir.

#### Klinik bir çalışmada kateter ilişkili Gram pozitif kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı dengesizliği

İntravasküler kateterle ilişkili ciddi enfeksiyonu olan hastalarda yapılan; linezolidi vankomisin/dikloksasilin / oksasilin ile karşılaştıran açık etiketli çalışmada, linezolid ile tedavi edilen hastalarda daha fazla mortalite görülmüştür [78/363 (%21,5)'e oranla 58/363 (%16,0)]. Mortalite oranını etkileyen başlıca faktör, başlangıçtaki Gram pozitif enfeksiyon durumuydu. Mortalite oranları, sadece Gram pozitif organizmaların (Odds oranı 0,96; % 95 güven aralığı: 0,58-1,59) neden olduğu enfeksiyonlu hastalarda benzer olmuştur, ancak başlangıçta Gram pozitif dışında herhangi bir patojeni olan veya hiç patojen saptanmamış olan (Odds oranı 2,48; % 95 güven aralığı: 1.38-4.46) linezolid tedavi grubundaki hastalarda belirgin ölçüde ( $p=0,0162$ ) daha fazla bildirilmiştir. En büyük dengesizlik tedavi sırasında ve ilacın kesilmesini takiben 7 gün içinde olmuştur. Çalışma sırasında Gram negatif patojenlerin edinilmesi ve Gram negatif patojenler ve polimikrobiyal enfeksiyonların neden olduğu ölüm, linezolid grubundaki hastalarda daha fazla görülmüştür. Bundan dolayı, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, LİMEXID Gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların eşlik ettiği biliniyor veya şüpheleniliyor ise, sadece başka bir alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı durumda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1). Bu durumda, Gram negatif organizmalara karşı tedavi eşzamanlı olarak başlatılmalıdır.

LİMEXID'in Gram negatif patojenlere karşı klinik etkinliği yoktur ve Gram negatif enfeksiyon tedavisinde endike değildir. Eş zamanlı bir Gram negatif patojen saptanırsa ya da şüphelenilirse spesifik bir Gram negatif etkili antibakteriyel tedavi gerekir (bkz. Bölüm 4.1).

#### Antibiyotik ilişkili ishal ve kolit

*Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD), linezolid dahil çoğu antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmiştir ve hafif dereceli diyareden fatal kolite kadar değişkenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, *C. Difficile*'nin aşırı çoğalmasını sağlayacak şekilde kolonun normal florasını değiştirmektedir.

*C.difficile*, CDAD'ya neden olan A ve B toksinleri üretir. *C.difficile*'in aşırı toksin üreten suşları, artmış morbidite ve mortaliteye sebep olur; bu enfeksiyonlar antimikrobiyal terapiye refrakter olabilirler ve hastalar kolektomiye gereksinim duyabilirler. Antibiyotik kullanımı sonrası diyare gelişen tüm hastalarda CDAD olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. CDAD'nın antibakteriyel



ajanların verilmişinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

Antibiyotik ilişkili diyare veya antibiyotik ilişkili kolitten şüphelenildiğinde veya tespit edildiğinde antibiyotik tedavisi kesilmelidir.

CDAD teşhisi konduktan sonra, uygun tedavi yöntemlerine başlanmalıdır. CDAD hafif vakaları genellikle sadece ilacın kesilmesine cevap verir. Ortadan ciddi dereceye kadar olan vakalarda sıvı ve elektrolit tedavisi, protein takviyesi ve *Clostridium difficile*'ye karşı klinik olarak etkili antibakteriyel ajan ile tedavi dikkate alınmalıdır. Bağırsak peristaltizmini inhibe eden ilaçlar bu durumda kontrendikedir.

#### Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu

Linezolid, mitokondriyal protein sentezini inhibe eder. Bu inhibisyonun sonucunda laktik asidoz, anemi ve nöropati (optik ve periferik) gibi advers olaylar meydana gelebilir; ilaç 28 günden uzun süre kullanıldığında bu olaylar daha yaygın görülür.

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda periferik nöropati, optik nöropati ve bazen görme kaybına kadar ilerleme gösteren optik nörit rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğu önerilen en uzun tedavi süresi olan 28 günden daha fazla süreyle tedavi gören hastalardır. Özellikle 28 günden uzun süre linezolid kullanan hastalarda, periferik ve optik nöropati vakaları bildirilmiştir.

Periferik veya optik nöropati oluşması durumunda, LİMEXİD kullanımına devam edilmesi, potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

Görüş keskinliğinde değişiklikler, görüşte renk değişiklikleri, bulanık görme veya görme alanı bozukluğu gibi görüş bozukluğu belirtileri ortaya çıkarsa, derhal bir oftalmik inceleme yapılması önerilir. Uzun süreyle (3 ay veya daha fazla) linezolid alan tüm hastalarda ve linezolid tedavisinin uzunluğuna bakmaksızın görmede yeni bozukluk belirtileri rapor edilen tüm hastalarda görme fonksiyonu izlenmelidir.

Güncel olarak veya yakın zamanda tüberküloz tedavisi için antimikrobiyal ilaçlar alan hastalarda linezolid kullanıldığında nöropatilerin riski artabilir.

#### Laktik asidoz

Linezolid kullanımı ile laktik asidoz rapor edilmiştir. Linezolid alan hastalarda rekürren bulantı veya kusma, karın ağrısı, düşük bikarbonat düzeyi veya hiperventilasyon dahil belirti ve semptomlar gelişen hastalara acil tıbbi müdahale uygulanmalıdır. Laktik asidoz oluşması durumunda, linezolid tedavisine devam edilmesinin yararları, potansiyel risklere karşı değerlendirilmelidir.

#### Konvulsiyonlar

Linezolid ile tedavi edilen hastalarda nadiren konvulsiyonlar rapor edilmiştir. Bunların çoğunda, nöbet hikayesi veya nöbet oluşturacak risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Hastalar herhangi bir nöbet hikayeleri olması durumunda doktoruna bu konuda bilgi vermelidir.

#### Monoaminoksidaz inhibitörleri

Linezolid, monoamin oksidazın (MAOI) geri döndürülebilir seçici olmayan bir inhibitörüdür; bununla birlikte, bakteriyel tedavi için kullanılan dozlarda herhangi bir anti-depresif etki göstermez. MAO inhibisyonu açısından risk oluşturabilen altta yatan hastalığı ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandığında linezolidin güvenliliği konusunda ve ilaç etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler çok sınırlıdır. Bu nedenle, ilacı kullanan kişinin yakından





gözlenmesi ve takibi mümkün olmadıkça, bu koşullar altında linezolid kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

Linezolid (geri dönüşümlü non selektif MAO inhibitörü) tedavisi ile birlikte insülin veya oral hipoglisemik ajan alan diabetes mellitusu olan hastalarda pazarlama sonrası semptomatik hipoglisemi rapor edilmiştir. Bazı MAO inhibitörleri insülin veya hipoglisemik ajan kullanan diyabet hastalarında hipoglisemik epizod ile ilişkilendirilmiştir. Linezolid ve hipoglisemi arasında ilişki belirlenmemiş olsa da diyabet hastaları linezolid kullanırken potansiyel hipoglisemik reaksiyon riskine karşı dikkatli olmalıdır. Hipoglisemi ortaya çıkarsa insülin veya oral hipoglisemik ajan dozunun düşürülmesi ya da insülin, oral hipoglisemik ajan veya linezolid tedavisinin durdurulması gerekebilir.

#### Serotonin sendromu

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanların linezolid ile birlikte alınmasıyla ilişkili olarak serotonin sendromu rapor edilmiştir. Bu yüzden çok gerekli olmadıkça linezolid ve serotonerjik ajanların birlikte kullanımı kontrendikedir.

LİMEXİD ve serotonerjik ajanların birlikte alınması klinik olarak uygun olduğu durumda, hastalar, kognitif fonksiyon bozukluğu, hiperpireksi, hiperrefleksi ve koordinasyon bozukluğu gibi serotonin sendromu bulgu ve belirtileri bakımından yakinen izlenmelidir. Bulgu ve belirtilerin ortaya çıktığı durumlarda, ilaçlardan birinin veya her ikisinin de kesilmesi düşünülmelidir. Serotonerjik ajanın birlikte alınmasına son verildiyse, kesilme belirtileri gözlenebilir.

Sağlıklı gönüllülerde, linezolidin rifampinle beraber verilmesi sonucu linezolidin Cmaks değerinde %21 azalma ve EAA değerinde %32 azalma gözlenmiştir. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir.

#### Tiramin açısından zengin yiyeceklerle kullanım

Hastalar, tiramin açısından zengin gıdalardan bol miktarda tüketmemeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

#### Süperenfeksiyon

Linezolid tedavisinin normal floraya olan etkisi klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Antibiyotik kullanımı zaman zaman şüpheli olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olur. Örneğin klinik çalışmalar sırasında, önerilen linezolid dozunu alan hastaların yaklaşık %3'ünde ilaçla ilişkili kandidiyazis meydana gelmiştir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon oluşması durumunda uygun önlemler alınmalıdır.

LİMEXİD, kontrol edilmemiş hipertansiyonu, feokromositoması, karsinoid sendromu veya tedavi edilmemiş hipertiroidizmi olan hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3 )

#### Özel popülasyonlar

Linezolid, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalı ve yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla kabul edilmesi durumunda verilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2)

Linezolidin, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara yalnızca, beklenen yararın teorik riskten fazla olması durumunda verilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve



## 5.2 Farmakokinetik Özellikler)

### Fertilite bozukluğu

Linezolid, insanlarda beklenene yaklaşık olarak eşit düzeyde maruz kalan yetişkin erkek sıçanlarda geri döndürülebilir şekilde fertiliteyi azaltmış ve anormal sperm morfolojisine neden olmuştur; linezolidin erkek bireylerde üreme sistemi üzerindeki olası etkileri bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.3).

### Klinik çalışmalar

Güvenlilik ve etkililik 28 günden uzun periyotlarda uygulandığı durumlarda belirlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalar; dekübitus veya iskemik lezyonları, ağır yanıkları veya gangreni olan hastaları içermemiştir. Bu nedenle, bu durumların tedavisinde linezolidin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır.

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

### Yüksek Kan Basıncı Oluşturabilen Potansiyel Etkileşimler:

Normal kan basıncına sahip sağlıklı gönüllülerde linezolid, psödoefedrin ve fenilpropanolamin hidroklorürün sebep olduğu kan basıncındaki yükselmeyi arttırmıştır. Linezolidin psödoefedrin veya fenilpropanolamin ile beraber uygulanması sonucunda, sistolik kan basıncında ortalama 30-40 mmHg artış gözlemlenmiştir (karşılaştırma için, bu değer tek başına linezolid kullanımında 11-15 mmHg, psödoefedrin veya fenilpropanolamin tek başına kullanıldığında 14-18 mmHg ve plasebo ile 8-11 mmHg olmuştur). Benzeri çalışmalar hipertansif hastalarda yürütülmemiştir. Dopaminerjik ajanlar dahil vazokonstriktif etkisi olan ajanların başlangıç dozları düşük tutulmalı ve istenen cevap elde edilene kadar dikkatle titre edilmelidir.

### Olası serotonerjik etkileşimler

Sağlıklı gönüllülerde dekstromethorfan ile ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmıştır. Gönüllülere linezolid ile beraber veya tek başına dekstromethorfan (4 saat aralıklarla 2 kez 20 mg doz) verilmiştir. Linezolid ve dekstromethorfan alan normal gönüllülerin serotonin sendromu etkileri (konfüzyon, deliryum, huzursuzluk, tremor, kızarma, terleme, hiperpireksi) görülmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimler: Linezolid ve dekstromethorfan alırken serotonin sendromuna benzer etkiler deneyimleyen bir hastaya ait tek bir rapor mevcuttur. İlaçların her ikisinin de kesilmesi ile çözülmüştür.

Linezolidin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) gibi antidepresanlar dahil serotonerjik ajanlarla birlikte klinik kullanımı sırasında, serotonin sendromu olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, eş zamanlı uygulama kontrendike olduğunda (bkz. bölüm 4.3), linezolid ve serotonerjik ajanlarla tedavinin yaşamsal önem taşıdığı hastalara yönelik tedavi bölüm 4.4 'te açıklanmaktadır.

### Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlar

Linezolid insan sitokrom P450 sistemi ile saptanabilecek miktarda metabolize olmamakta ve klinik olarak önemli CYP izoformlarının (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) aktivitelerini inhibe etmemektedir. Bu nedenle LİMEXİD'in CYP450 ile indüklenen ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir.

### Rifampisin

Rifampisin'in linezolid farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 16 sağlıklı gönüllü erkekte 2.5 gün



süreyle, günde iki kez 600 mg linezolid; 8 gün süreyle, günde bir kez 600 mg rifampin verilerek çalışılmıştır. Rifampin, linezolidin  $C_{max}$  değerini ortalama % 21 (%90 CI, 15,27), EAA değerini ortalama %32 (%90 CI, 27,37) düşürmüştür. Bu etkileşimin mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir.

#### Aztreonam

LİMEXİD ve aztreonam birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

#### Gentamisin

LİMEXİD ve gentamisin birlikte uygulandıklarında farmakokinetikleri değişmez.

#### Monoamin oksidaz inhibisyonu

LİMEXİD monoamin oksidazın geri dönüşümlü, seçici olmayan inhibitörüdür. Bu nedenle adrenerjik ve serotonerjik ajanlarla etkileşme potansiyeli vardır. MAO inhibisyonu açısından risk oluşturabilen altta yatan hastalığı ve/veya eş zamanlı ilaç kullanımı olan hastalara uygulandığında linezolidin güvenliliği konusunda ve ilaç etkileşim çalışmalarından elde edilen veriler çok sınırlıdır. Bu nedenle, ilacı kullanan kişinin yakından gözlenmesi ve takibi mümkün olmadıkça, bu koşullar altında linezolid kullanımı önerilmemektedir.

#### Adrenerjik ajanlar

LİMEXİD kullanan bazı bireylerde, indirekt etkili sempatomimetik ajanlara, vazopressör veya dopaminerjik ajanlara verilen cevaplarda geri dönüşümlü bir artış oluşabilir. Dopamin veya adrenalin gibi adrenerjik ajanların başlangıç dozları düşük tutulmalı ve istenen cevap elde edene kadar titre edilmelidir.

#### Tiramin açısından zengin gıdalarla kullanım

Linezolid ve 100 mg'den düşük tiramin alan olgularda önemli düzeyde bir pressör yanıt gözlenmemiştir. Bu durum, tiramin içeriği yüksek yiyecek ve içeceklerin (örn. eski peynir, maya ekstraktları, distile edilmemiş alkollü içecekler ve soya sosu gibi fermente soya fasülyesi ürünlerinin) aşırı miktarda tüketiminden kaçınılması gerektiğini göstermektedir.

#### Varfarin

Kararlı durumda linezolid tedavisine varfarin eklendiğinde, eş zamanlı uygulamayla ortalama maksimum INR'de %10'luk azalmayla birlikte EAA INR'de %5'lik azalma meydana gelmiştir. Varfarin ve linezolid alan hastalara ait veriler, bu bulguların, varsa klinik anlamlılığını değerlendirmek için yetersizdir.

LİMEXİD ile birlikte tramadol kullanıldığında nöbet riski artar.

Miyolosüpresan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında miyolosüpresyon oluşturma riski artar.

#### İlaç-laboratuvar testi etkileşimleri

Bugüne kadar bildirilmiş ilaç-laboratuvar testi etkileşimi yoktur.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.



#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : C'dir.

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

##### Gebelik dönemi

Linezolidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz bölüm 5.3). Linezolid, kullanımının sağlayacağı potansiyel fayda teorik riske göre açıkça daha fazla değilse hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bulunmaktadır.

##### Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılmış olan çalışmalar linezolid ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermektedir. Buna göre uygulama öncesi ve sırasında emzirme durdurulmalıdır.

##### Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmalarında linezolid fertilitenin azalmasına neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Linezolidin araç ve makine kullanımına etkisi değerlendirilmemiştir. Linezolid alan hastalarda baş dönmesi veya görsel bozukluk belirtileri (bkz. bölüm 4.4. ile Bölüm 4.8.'de tarif edildiği gibi) muhtemel olduğundan, bu belirtiler ortaya çıktığında araç ve makine kullanılmaları gerektiği hususunda uyarılmalıdırlar.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tabloda listelenmiş advers reaksiyonlar sıklıkları ile birlikte, 2000'den fazla erişkin hastanın 28 güne kadar tavsiye edilen linezolid dozlarını kullandığı klinik çalışmalardan elde edilen tüm nedensellik verilerine dayanmaktadır.

En yaygın olarak bildirilmiş olan advers reaksiyonlar; diyare (%8,4), baş ağrısı (% 6,5), bulantı (% 6,3) ve kusma (%4) olmuştur.

Tedavinin durdurulmasını gerektirecek ilaç ile ilgili çok yaygın olarak kaydedilmiş istenmeyen etkiler; baş ağrısı, diyare, bulantı ve kusmadır. Yaklaşık % 3 hastada ilaç ile ilgili istenmeyen bu etkiler olduğundan tedavi durdurulmuştur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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.

##### Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Kandidiyaz (özellikle oral ve vajinal kandidiyaz) veya mantar enfeksiyonları

Yaygın olmayan: Vajinit

Seyrek: Antibiyotik ile ilişkili kolit (pseudomembranöz kolit dahil)\*

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi\*\*

Yaygın olmayan: Eozinofili, lökopeni\*, nütropeni, trombositopeni\*

Seyrek: Pansitopeni\*

Bilinmiyor: Miyelosüpresyon\*, sideroblastik anemi\*

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Anaflaksi

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hiponatremi

Bilinmiyor: Laktik asidoz\*

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın : İnsomnia

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, tat almada değişiklik (metalik tat), sersemlik

Yaygın olmayan: Konvülsiyon\*, hipoestezi, paraestezi

Bilinmiyor: Serotonin sendromu\*\*, periferal nöropati\*

**Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görme\*

Seyrek: Görme alanı bozukluğu\*

Bilinmiyor: Optik nöropati\*, optik nörit\*, görüş kaybı\*, görüş keskinliğinde azalma\*, görüşte renk değişiklikleri\*

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

**Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Aritmi (taşikardi)

**Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Geçici iskemik atak, flebit/tromboflebit.

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, lokal veya genel karın ağrısı, konstipasyon, dispepsi.

Yaygın olmayan: Pankreatit, gastrit, abdominal şişkinlik, ağız kuruluğu, glosit, yumuşak gaita, stomatit, dilde renk değişikliği veya bozukluğu.

Seyrek: Dişte yüzeysel renk değişikliği

**Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri AST, ALT ve alkalın fosfataz artışı

Yaygın olmayan: Toplam bilirubinde artış

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Dermatit, terleme, ürtiker

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroz olarak tanımlananlar gibi büllöz





bozukluklar, anjiyoödem, alopesi

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: BUN artışı

Yaygın olmayan: Poliüri, kreatinin artışı, böbrek yetmezliği

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vulvovajinal bozuklukları

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ateş, bölgesel ağrı

Yaygın olmayan: Titreme, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde ağrı, artmış susuzluk

#### **Araştırmalar**

##### **Biyokimya**

Yaygın: LDH, BUN, kreatin kinaz, lipaz, amilaz veya tokluk glukozunda artış. Total protein, albumin, sodyum veya kalsiyumda azalma. Potasyum veya bikarbonat artması veya azalması.

Yaygın olmayan: Sodyum veya kalsiyumda artma. Tokluk glukozunun azalması. Klorür artması veya azalması.

##### **Hematoloji**

Yaygın: Nötrofil veya eozinofilde artma. Hemoglobin, hematokrit veya kırmızı kan hücresi sayısında azalma. Trombosit veya beyaz kan hücre sayısının artması veya azalması

Yaygın olmayan: Retikülosit sayısında artma. Nötrofillerde azalma.

\*Bakınız bölüm 4.4

\*\* Bakınız bölüm 4.3 ve 4.5

\*28 güne kadar linezolidin kullanıldığı kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların % 2'sinden daha azında anemi rapor edilmiştir. Yaşamı tehdit eden enfeksiyon ve beraberinde diğer morbiditelerin bulunduğu hastaların dahil edildiği insani amaçlı ilaca erken erişim programında, 28 gün veya daha az bir süre linezolid kullanan hastalarda anemi gelişen vakalar %2,5 (33/1326) olmuştur; karşılaştırmalı olarak 28 günden fazla linezolid kullanan hastalarda bu değer %12,3 (53/430)'dur. Kan transfüzyonu gerektiren ilaç kaynaklı ciddi anemi vakalarının oranı 28 günden daha az bir süre linezolid kullanan hastalarda %9 (3/33) ve 28 günden günden fazla linezolid kullanan hastalarda %15 (8/53) olmuştur.

LİMEXİD ile aşağıdaki istenmeyen etkilerin izole durumlarda ciddi olabileceği düşünülmüştür: lokalize karın ağrısı, geçici iskemik atak, hipertansiyon.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik Popülasyon**

500'den fazla pediyatrik hasta (doğumdan 17 yaşa kadar) baz alınarak elde edilen güvenilirlik verileri linezolidin pediyatrik hastalarda yetişkin hastalardan farklı bir güvenlik profilinin olduğunu göstermemektedir.

##### **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 (TUFAM)'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

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

Doz aşımı durumunda, glomerüler filtrasyonun idamesi ile destekleyici tedavi önerilir. Hemodiyaliz linezolidin hızlı eliminasyonunu kolaylaştırabilir. Bir Faz 1 klinik çalışmada, linezolid verildikten 3 saat sonra başlayan ve 3 saat süren bir hemodiyaliz sonunda linezolidin dozunun yaklaşık %30'u vücuttan uzaklaştırmıştır. Linezolidin periton diyalizi veya hemoperfüzyonla vücuttan atılmasına dair veri yoktur. Linezolidin 2 ana metaboliti de bir dereceye kadar hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılır.

Toksisite belirtileri günlük 3000 mg/kg olan linezolid dozlarında sıçanlarda harekette yavaşlama ve ataksi, günlük 2000 mg/kg ile tedavi edilen köpeklerde kusma ve sarsıntı (tremor) olarak deneyimlendi.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanılan antibakteriyeller/Diğer antibakteriyeller  
ATC kodu:J01XX08

#### Etki mekanizması

Linezolid, yeni bir antibiyotik sınıfı olan oksazolidinonlara dahil, aerobik gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde klinik olarak faydalı sentetik bir antibakteriyel ajandır. Linezolid'in *in vitro* aktivite spektrumu bazı anaerobik bakterileri de içerir. Linezolid bakteriyel protein sentezini diğer antibakteriyel ajanlardan farklı bir etki mekanizmasıyla inhibe eder; bu nedenle linezolid ile diğer sınıflardan antibiyotiklerle çapraz direnç beklenmez. Linezolid bakteri ribozomu üzerinde 50S alt ünitesinin 23S alt birimine bağlanarak, bakteriyel translasyon işlevi için mutlaka gerekli bir komponent olan fonksiyonel 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını önler.

Linezolidin *Staphylococcus aureus* için postantibiyotik etkisi (PAE) yaklaşık olarak 2 saattir. Hayvan modellerinde *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* için ölçüldüğünde *in vivo* PAE sırasıyla 3,6 ve 3,9 saattir. Hayvan çalışmalarında etkililik için anahtar farmakodinamik parametre enfeksiyona sebep olan organizma için minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) aştığı linezolid plazma seviyesine ulaşma zamanıdır.

#### Kesme noktaları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) tarafından oluşturulan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) kesme noktaları stafilokoklar ve enterokoklar için duyarlı  $\leq 4$  mg /L ve dirençli  $> 4$  mg/L'dir. MİK kesme noktaları streptokoklar için (*S. pneumoniae* dahil) duyarlı  $\leq 2$  mg/L ve dirençli  $> 4$  mg/L'dir. Türe bağlı olmayan MİK kesme noktaları duyarlı 2 mg/L ve dirençli  $> 4$  mg/L'dir. Türe bağlı olmayan kesme noktaları temel olarak PK/ PD verilerine dayanılarak belirlenmiştir ve belirli türlerin MİK dağılımlarından bağımsızdır. Sadece belirli bir kesme noktası verilmemiş organizmalar için kullanılırlar ve duyarlılık testinin önerilmediği türler için kullanılmazlar.



### Duyarlılık

Zaman/Öldürme eğrisi çalışmalarının sonuçları linezolidin enterokoklara ve stafilokoklara karşı bakteriyostatik etkili olduğunu göstermiştir. Linezolid streptokoklar için suşların çoğunluğunda bakterisid etkili bulunmuştur.

Linezolid aşağıdaki mikroorganizmaların çoğuna karşı hem *in vitro* koşullarda hem de klinik enfeksiyonlarda etkin bulunmuştur:

### **Duyarlı Aerobik Gram-pozitif Bakteriler:**

*Enterococcus faecium*\*

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus*\*

Koagülaz negatif Stafilokoklar

*Streptococcus agalactiae*\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus pyogenes*\*

Grup C Streptokoklar

Grup G Streptokoklar

### **Duyarlı Anaerobik Gram Pozitif Bakteriler:**

*Clostridium perfringens*

*Peptostreptococcus anaerobius*

*Peptostreptococcus* suşları

### **Dirençli Bakteriler**

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria* suşları

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas* suşları

\*Onaylı endikasyonlarda bu izolatlar üzerinde klinik etkinlik gösterilmiştir.

Linezolid *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ya karşı bazı *in vitro* aktiviteler göstermesine rağmen klinik etkinliğini gösteren veriler yetersizdir.

### **Direnç**

#### Capraz direnç

Linezolidin etki mekanizması diğer antibiyotik sınıflarından farklıdır. Klinik izolatlarla (metisillin-dirençli stafilokok, vankomisin-dirençli enterokok ve penisillin- ve eritromisin-dirençli streptokok dahil) yapılan klinik çalışmalar linezolidin genellikle bir veya birden çok diğer sınıf antimikrobiyal ajanlara dirençli olan organizmalara karşı aktif olduğunu gösterir

Linezolid direnci 23S rRNA'de olan nokta mutasyonu ile ilişkilidir.

Diğer antibiyotiklerde bildirildiği gibi enfeksiyon tedavisinin zor ve/veya uzun olduğu hastalarda linezolid ile duyarlılıkta aciliyetin azaldığı görülmüştür. Linezolide direnç enterokok, *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokok'de rapor edilmiştir. Bu genellikle uzayan tedavilerle ve protez malzeme veya kurumamış apseler varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Antibiyotik dirençli organizmalar ile hastanede karşılaşıldığı zaman enfeksiyon kontrol politikalarının vurgulanması önemlidir.



Pediyatrik popülasyonda yapılan klinik çalışmalar

Açık bir çalışmada şüpheli veya ispatlanmış gram-pozitif patojenlerin (nozokomiyal pnömoni, komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları, kateter ile ilişkili bakteriyemi, kaynağı bilinmeyen bakteriyemi, ve diğer enfeksiyonlar) neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni doğmuş ile 11 yaşına kadar olan çocuklarda linezolid (10 mg/kg her 8saatte bir) ve vankomisin (10-15 mg/kg her 6-24 saatte bir) etkililiği karşılaştırılmıştır. Klinik olarak değerlendirilebilir bir popülasyondaki klinik iyileşme oranları linezolid ve vankomisin için sırasıyla % 89,3 (134/150) ve % 84,5 (60/71)'dir (% 95 CI: -4,9, 14,6).

## 5.2. Farmakokinetik Özellikler

### Genel Özellikler

LİMEXİD temel olarak biyolojik olarak aktif olan (s)-linezolid içerir ve inaktif ara ürünler oluşturmak için metabolize edilir.

### Emilim

Linezolid, oral uygulamayı takiben hızla ve yüksek oranda emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına dozu takiben 1-2 saat içinde ulaşılır ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Bu nedenle, linezolid doz ayarlaması gerektirmeden oral veya intravenöz yolla verilebilir. Emilim yemeklerden anlamlı şekilde etkilenmez. Oral süspansiyondan emilim film tablette gerçekleşen emilime benzerdir.

Günde 2 kere 600 mg'lık intravenöz doz uygulamasını takiben kararlı haldeki plazma linezolidin  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$  değerleri (ortalama ve [SD]) sırasıyla 15,1 [2,5] mg/l ve 3,68 [2,68] mg/l olarak belirlenmiştir.

Diğer bir çalışmada günde 2 kere 600 mg'lık oral doz uygulamasını takiben  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$  değerleri sırasıyla 21,2 [5,8] mg/l ve 6,15 [2,94] mg/l olarak belirlenmiştir. Kararlı durum dozlamasının ikinci gününde elde edilmiştir.

Linezolid yemek yeme zamanına bağlı olmaksızın uygulanabilir. Linezolid ile birlikte yüksek yağ içeren yemek verildiği zaman, maksimum plazma konsantrasyonuna erişmek için geçen süre 1,5 saatten 2,2 saate uzar ve  $C_{maks}$  yaklaşık %17 azalır. Ancak, her iki durumda da total maruz kalma ölçütü olan  $EAA_{0-(\infty)}$  benzerdir.

### Dağılım

Sağlıklı yetişkinlerde, kararlı durum plazma düzeyindeki dağılım hacmi yaklaşık 40-50 litredir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %31'dir ve konsantrasyondan bağımsızdır.

Linezolid konsantrasyonu çoklu dozu takiben gönüllü çalışmalarda sınırlı sayıda hastadan alınan çeşitli sıvılarda belirlenmiştir. Tükürük ve terdeki linezolid oranı plazmaya göre sırasıyla 1,2:1,0 ve 0,55:1,0'dır. Kararlı durum  $C_{maks}$ 'da ölçülmüş epitelyum sıvı ve akciğer alveol hücrelerindeki oran ise 4,5:1,0 ve 0,15:1,0'dır. Ventriküler peritoneal şanlı ve inflame olmayan meninksleri olan deneklerin bulunduğu küçük bir çalışmada plazmaya göre serebrosipinal sıvıdaki  $C_{maks}$  değerindeki linezolid oranı çoklu dozlamadan sonra 0,7:1,0'dır.

İnsan ve hayvan farmakokinetik çalışmaları, linezolidin iyi-perfüze olan dokulara rahatça dağıldığını göstermektedir.

### Biyotransformasyon

Linezolid primer olarak morfolin halkasının oksidasyonu yoluyla metabolize olur ve esas olarak iki inaktif açık halkalı karboksilik asit metabolitleri oluşur; aminoetoksiasetik asit metaboliti



(PNU-142300) ve hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586). Hidroksietil glisin metaboliti (PNU-142586) en etkili insan metaboliti olup enzimatik işlemle oluştuğuna inanılmaktadır. Aminoetoksiasetik asit metaboliti (PNU-142300) daha azdır. Başka minör inaktif metabolitler de karakterize edilmiştir.

### Eliminasyon

Linezolidin böbrek dışı klerensi, total klerensin yaklaşık %65'ini oluşturur.

Linezolidin artan dozu ile klerenste düşük derecede lineer olmama hali gözlenmiştir. Bunun gözükme nedeni yüksek linezolid konsantrasyonlarında böbrek ve böbrek dışı klerensin düşük olmasıdır. Fakat klerens farkı küçük ve görünen eliminasyon yarılanma ömrüne yansımamaktadır.

Kararlı plazma düzeylerinde dozun yaklaşık %30'u linezolid, %40'ı PNU-142586, %10'u PNU-142300 olarak idrarda atılır. Linezolidin böbrek klerensi düşüktür (ortalama 40 mL/dk) ve net tübüler reabsorbsiyonu düşündürür. Dışkıda hiç linezolid bulunmazken, dozun yaklaşık %6'sı PNU-142586 ve %3'ü PNU-142300 şeklinde dışkıda bulunur. Linezolidin ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Linezolid dozu yükseldikçe, klerenste düşük düzeyde doğrusal olmayan bir durum gözlenir. Bu durumun, yüksek linezolid dozlarında böbrek ve böbrek dışı klerens düzeylerinin daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber klerensteki fark düşüktür ve eliminasyon yarı-ömrüne yansımamaktadır.

Linezolidin tek veya çoklu oral ve intravenöz dozlarından sonra ortalama farmakokinetik parametreleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

<b>Yetişkilere Linezolidin Farmakokinetik Parametrelerinin Ortalaması (Standart Deviasyon)</b>						
<b>Linezolid dozları</b>	<b>C<sub>maks</sub> µg/mL</b>	<b>C<sub>min</sub> µg/mL</b>	<b>T<sub>maks</sub> saat</b>	<b>EAA* µg saat/mL</b>	<b>t<sub>1/2</sub> saat</b>	<b>CL mL/dk</b>
<b>600 mg tablet</b>						
tek doz	12,70 (3,96)	--	1,28 (0,66)	91,40 (39,30)	4,26 (1,65)	127 (48)
12 saatte bir	21,20 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)	138,00 (42,10)	5,40 (2,06)	80 (29)
<b>600 mg IV Enfüzyon Solüsyonu †</b>						
tek doz	12,90 (1,60)	--	0,50 (0,10)	80,20 (33,30)	4,40 (2,40)	138 (39)
12 saatte bir	15,10 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)	89,70 (31,00)	4,80 (1,70)	123 (40)
<b>600 mg oral süspansiyon</b>						
tek doz	11,00 (2,76)	--	0,97 (0,88)	80,80 (35,10)	4,60 (1,71)	141 (45)
* Tek doz için EAA = EAA <sub>0-(∞)</sub> ; çoklu doz için = EAA <sub>0-[tgr]</sub>						
† Veri dozu 625 mg'a göre normalize edilmiştir, IV doz 0,5 saat'lik enfüzyonla verilmiştir.						
C <sub>maks</sub> = maksimum plazma konsantrasyonu; C <sub>min</sub> = minimum plazma konsantrasyonu; T <sub>maks</sub> = C <sub>maks</sub> 'a ulaşma süresi; EAA= konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan; t <sub>1/2</sub> = eliminasyon yarılanma ömrü; CL= sistemik klerens						





## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Geriyatrik hastalar:**

Linezolidin farmakokinetiği yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) belirgin olarak etkilenmez. Bu nedenle yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **Pediyatrik hastalar:**

Çocuklarda ve adölesanlarda (<18 yaş) linezolid kullanımının güvenliliği ve etkililiği ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu yüzden bu yaş grubunda kullanılması önerilmez. Güvenli ve etkili dozaj önerilerini belirlemek için başka çalışmalar yapılmalıdır. Farmakokinetik çalışmalara göre çocuklarda (1 hafta-12 yaş) tek doz veya çoklu dozdan sonra linezolid klerensi (kg vücut ağırlığı temelinde) pediyatrik hastalarda yetişkinlere nazaran daha büyüktür. Fakat yaş ilerledikçe azalır.

1 haftalık ila 12 yaşındaki çocuklarda günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg uygulama, erişkinlerde günde iki kez 600 mg ile sağlanana yakın maruziyet oluşturmuştur.

1 haftalığa kadar yenidoğanlarda, linezolidin sistemik klirensi (kg vücut ağırlığı temelinde) yaşamın ilk haftasında hızlı şekilde artar. Bu nedenle, günlük olarak 8 saatte bir 10 mg/kg verilen yenidoğanlarda sistemik maruziyet, doğumdan sonraki ilk gün en fazla olacaktır. Bununla birlikte, söz konusu zamanda klirensin de hızlı şekilde artması nedeniyle, yaşamın ilk haftasında bu doz rejimiyle aşırı birikim olması beklenmez.

Adolesanlarda (12 ila 17 yaş) linezolidin farmakokinetik özellikleri, 600 mg ardından erişkinlerdekine benzerdir. Bu nedenle, günlük olarak 12 saatte bir 600 mg uygulanan adolesanlarda aynı dozajı alan erişkinlerde gözlenene benzer maruziyet oluşacaktır.

12 saatte bir veya 8 saatte bir 10 mg/kg linezolid uygulanan ventriküloperitoneal şantları olan pediatrik hastalarda, linezolidin tekli veya çoklu doz uygulaması ardından beyin omurilik sıvısında (BOS) değişken linezolid konsantrasyonları gözlenmiştir. Terapötik konsantrasyonlar BOS'ta tutarlı şekilde elde edilmemiş veya korunmamıştır. Bu nedenle, santral sinir sistemi enfeksiyonları olan pediatrik hastaların ampirik tedavisinde linezolid kullanılması önerilmemektedir.

### **Kadın hastalar:**

Kadınlarda dağılım hacmi, erkeklere göre biraz daha düşüktür ve ortalama klirens, vücut ağırlığı için düzeltme yapıldığında yaklaşık %20 azalır. Plazma konsantrasyonları kadınlarda daha yüksektir ve bu durum kısmen vücut ağırlığındaki farklılıklara bağlı olabilir. Bununla birlikte, linezolidin ortalama yarılanma ömrü erkeklerde ve kadınlarda anlamlı ölçüde farklı olmadığından, kadınlardaki plazma konsantrasyonlarının iyi tolere edildiği bilinen düzeylerin üzerine belirgin artış göstermesi beklenmemektedir ve bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir.

### **Böbrek yetmezliği:**

600 mg'lık tek dozdan sonra ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dak) hastalarının plazmalarındaki linezolidin 2 ana metabolitine maruz kalmada 7-8 birimlik artış olmuştur. Bununla birlikte ana ilacın EAA değerinde bir artış olmamıştır. Linezolidin ana metabolitlerinin hemodiyaliz ile vücuttan bir miktar uzaklaştırılma durumu olsa da normal böbrek fonksiyonu olan veya hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlemlenen ile karşılaştırıldığında 600 mg'lık tek dozdan sonra diyalizi takiben bile metabolitlerin plazma seviyesi hala yüksek olarak değerlendirilmiştir.



Ciddi böbrek yetmezliği olan 24 hastada (21 tanesi düzenli hemodiyalize girmekte) birkaç günlük dozlamadan sonra 2 ana metabolitin pik plazma konsantrasyonları normal böbrek fonksiyonu olan hastada görünenin 10 katıdır. Linezolidin pik plazma seviyeleri etkilenmemiştir.

Bu gözlemlerin klinik anlamlılığı sınırlı güvenilirlik verilerinin varlığından dolayı saptanmamıştır.

#### Karaciğer yetmezliği:

Linezolid PNU-142300 ve PNU-142586' nın farmakokinetiği, hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf A veya B) hastalarda (n=7) değişmez. Linezolidin ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalardaki farmakokinetiği değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte linezolidin enzimatik olmayan işlemler ile metabolize olmasından dolayı hepatik yetmezliğin metabolizasyonunu anlamlı bir şekilde değiştirmesi beklenmez.

Mevcut verilere göre, hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmemektedir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Linezolid, insanlarda beklenene neredeyse eşit maruziyet düzeylerinde erkek sıçanların fertilitelerini ve üreme performansını azaltmıştır. Cinsel olgunluğa ulaşmış hayvanlarda bu etkiler geri döndürülebilir olmuştur. Ancak cinsel olgunlaşma döneminin neredeyse tamamında linezolid uygulanan juvenil hayvanlarda bu etkiler geri döndürülemedi. Erişkin erkek sıçanların testisinde anormal sperm morfolojisi ve epididimiste epitel hücre hipertrofisi ve hiperplazisi saptanmıştır. Linezolidin, sıçan spermatozoonlarının olgunlaşmasını etkilediği düşünülmektedir. Testosteron takviyesi, linezolid aracılı fertilitate etkileri üzerinde etki göstermemiştir. 1 ay boyunca uygulama yapılan köpeklerde epididimal hipertrofi gözlenmemiştir ancak prostat, testis ve epididimis ağırlıklarındaki değişimler belirgin olmuştur.

Farelerde ve sıçanlarda yapılan üreme toksisitesi çalışmaları, insanlarda sırasıyla 4 katı veya eşit maruziyet düzeylerinde teratojenik etkiye ilişkin kanıt göstermemiştir. Aynı linezolid konsantrasyonları farelerde maternal toksisiteye yol açmış ve tüm yavruların ölümü dahil embriyo ölümlerinin artması, fetüs vücut ağırlığında azalma ve fare neslinde sternal varyasyonlara normal genetik yatkınlığın artması ile ilişkili olmuştur. Sıçanlarda, beklenen klinik maruziyetlerden düşük maruziyetlerde hafif maternal toksisite saptanmıştır. Fetüs vücut ağırlığında azalma, sternebra kemikleşmesinde azalma, yavru sağkalımında azalma ve hafif matürasyon gecikmeleri şeklinde görülen hafif fetal toksisiteler belirlenmiştir. Çiftleştiklerinde bu yavrular, fertilitede karşılık gelen bir azalmayla birlikte, implantasyon öncesi kayıplarda dozla ilişkili geri döndürülebilir bir artış kanıtı göstermiştir. Tavşanlarda, fetüs vücut ağırlığında azalma yalnızca, EAA'lar temelinde beklenen insan maruziyetinden 0,06 kat düşük maruziyet düzeylerinde maternal toksisite (klinik bulgular, vücut ağırlığı artışında ve yiyecek tüketiminde azalma) varlığında meydana gelmiştir. Bu türün, antibiyotiğin etkilerine duyarlı olduğu bilinmektedir.

Linezolid ve metabolitleri, emziren sıçanların sütüne geçmektedir ve gözlenen konsantrasyonlar maternal plazmada gözlenenden yüksek olmuştur.

Linezolid, sıçanlarda ve köpeklerde geri döndürülebilir miyelosupresyona yol açmıştır.

6 ay boyunca oral yolla linezolid uygulanan sıçanlarda, 80 mg/kg/gün dozda siyatik sinirlerinin minimum ila hafif, geri döndürülemez aksonal dejenerasyonu gözlenmiştir; siyatik sinirinin minimum dejenerasyonu ayrıca, 3 aylık ara nekropside 1 erkekte bu doz





düzeyinde gözlenmiştir. Optik sinir dejenerasyonuna ilişkin kanıtların incelenmesi için perfüzyonla sabitlenmiş dokuların hassas morfolojik değerlendirmesi yapılmıştır. 6 ay doz uygulaması ardından 3 erkek sıçanın 2'sinde minimum ila orta düzeyde optik sinir dejenerasyonu belirlenmiştir ancak bulgunun akut yapısı ve asimetric dağılımı nedeniyle ilaçla doğrudan bir ilişki olması şüphelidir. Gözlenen optik sinir dejenerasyonu, yaşlanan sıçanlarda bildirilen spontane unilaterale optik sinir dejenerasyonuna mikroskobik olarak benzer bulunmuştur ve yaygın arka plan değişiminin alevlenmesi olabilir.

Tekrarlı doz toksisitesi ve genotoksisite konusunda konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik öncesi veriler, bu Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde ele alınanlar dışında, insanlar açısından özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Standart çalışma serilerinde kısa süreli doz uygulaması ve genotoksisitenin bulunmaması ışığında, karsinogenisite / onkojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalin selüloz PH 102

Mısır nişastası

Povidon k-30

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Hidroksi propil metil selüloz

Makrogol 6000

Dibütıl ftalat

Talk

Titanium dioksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Mevcut değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Polivinil klorür (PVC) / folyo blister ambalaj içerisinde.

2 ve 10 tabletlik ambalajlarda sunulur.

### **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 Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. Kuğu Sok. No:23

Bağcılar / İstanbul

Tel: (0212) 410 39 50



Faks: (0 212) 447 61 65

**8. RUHSAT NUMARASI**

201/402

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 14.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**