

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROVID 200 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ofloksasin 200 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 136 mg

Yardımcı maddeler 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DROVID ofloksasine duyarlı mikroorganizmalardan ileri gelen aşağıdaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır:

- *Haemophilus influenzae*, diğer gram-negatif bakteriler veya multi-rezistan patojenler ile *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu akut, kronik veya tekrarlayıcı alt solunum sistemi enfeksiyonları (bronşit).
- Pnömoniler; özellikle de *Escherichia coli*, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella veya Stafilokokların neden olduğu pnömoniler. Ayakta tedavi edilen pnömonilere en sık pnömokoklar neden olduğundan, DROVID bu hastalarda ilk seçenek değildir.
- Kulak, burun, boğaz enfeksiyonları; *Stafilokokların* ve özellikle de *Pseudomonas* içeren gram-negatif patojenlerin neden olduğu kronik ve tekrarlayıcı kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları. Genel olarak DROVID, beta-hemolitik streptokokların neden olduğu akut tonsillit tedavisinde önerilmez. ("Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne de bakınız).

- Yumuşak doku ve deri enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Bakteriyel enteritler ve küçük pelvisdeki enfeksiyonlar dahil olmak üzere karın boşluğunun ve safra yollarının enfeksiyonları
- Böbrek, idrar yolları, üretral, prostatik ve genital organların enfeksiyonları, gonore
- Enfeksiyonlara karşı direnci önemli şekilde azalmış hastalarda (ör. nütropenik durumda) ofloksasine duyarlı patojenlere bağlı enfeksiyonların önlenmesi (enfeksiyon profilaksisi, barsağın selektif dekontaminasyonunu da içerir)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Dozaj enfeksiyonun tipine ve ciddiyetine bağlıdır. Genel olarak aşağıdaki gibidir ve bireysel ihtiyaca göre doktor tarafından belirlenir. 400 mg'a kadar (2 tablet DROVID) olan günlük ofloksasin dozları, tercihen sabahları olmak üzere, tek doz halinde verilebilir. 400 mg'dan daha yüksek dozlar iki ayrı doza bölünmelidir. Dozların yaklaşık olarak eşit aralıklarda verilmesi önemlidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DROVID'in aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Normal böbrek fonksiyonu olan erişkinlerde dozaj (Kreatinin klirensi > 50 ml/dakika)

ENDİKASYONLAR	BİRİM DOZ mg	24 saatte DOZ SAYISI	Dozlar arasındaki ARALIK* saat	GÜNLÜK DOZ** mg
Duyarlı organizmalarla enfeksiyonlar	200	2	12	400

*400 mg üzerindeki günlük dozlar iki ayrı doza bölünmeli ve yaklaşık olarak eşit aralıklarla verilmelidir.

**Şiddetli enfeksiyonların tedavisi için ya da aşırı kilolu hastalarda doz 600 mg'a (veya hatta tabletler için 800 mg'a) çıkarılabilir.

Tedavinin süresi:

Tedavinin süresi hastalığın seyrine göre farklılık gösterir. Genel olarak antibiyotik tedavisinde olduğu gibi, DROVID uygulaması hasta afebril olduktan sonra ya da

bakteriyel eradikasyon kanıtları elde edildikten sonra en az 48 ila 72 saat süreyle devam ettirilmelidir.

Uygulama şekli:

DROVID yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır. Aç karnına veya yemeklerle birlikte alınabilir. Dozaja uyulmak için çentik çizgisinden bölünebilir. Birlikte antiasid uygulanmasından kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda aşağıdaki dozlar önerilir:

KREATİNİN KLİRENSİ	BİRİM DOZ mg*	24 saatte DOZ SAYISI	Dozlar arasındaki ARALIK (saat)
50-20 ml/dakika	100-200	1	24
<20 ml/dakika**	100	1	24
veya hemodiyaliz veya periton diyalizi	200	1	48

* Endikasyona veya doz aralığına göre

** Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ya da diyaliz hastalarında ofloksasinin serum konsantrasyonu izlenmelidir.

Kreatinin klirensi ölçülemediğinde, aşağıda verilen erişkinler için Cockcroft formülü kullanılarak serum kreatinin düzeyine göre tahmin edilmelidir.

$$\text{Erkekler: } \text{ClCr (ml/dakika)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş (yıl)})}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}}$$

veya

$$\text{ClCr (ml/dakika)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş (yıl)})}{0.814 \times \text{serum kreatinin (}\mu\text{mol/l)}}$$

$$\text{Kadınlar: } \text{ClCr (ml/dakika)} = 0.85 \times (\text{yukarıdaki değer})$$

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ofloksasinin eliminasyonu azalmış olabilir (ör; asitli karaciğer sirozu). Bu nedenle günlük maksimum doz 400 mg'ı (2 tablet) aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

DROVID çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon:

Tek başına yaş faktörü ofloksasinin dozajının ayarlanmasını gerekli kılmaz. Ancak yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarına özel dikkat gösterilmeli ve buna uygun olarak doz ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4., QT aralığının uzaması).

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda DROVID (ofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Ofloksasine, diğer kinolonlara veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Epilepsisi olan hastalarda
- Serebral travmalar, santral sinir sisteminde iltihabi lezyonlar veya felç gibi konvülsiyon eşiğini düşüren rahatsızlıklar ve daha önceden mevcut olan santral sinir sistemi lezyonları bulunan hastalarda
- Florokinolon kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalarda
- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenlerde*
- Hamilelik sırasında*
- Emziren kadınlarda

*Hayvan deneylerinden varılan hüküm gereği, büyüyen organizmada büyüme-plağı kıkırdağına zarar verme riski bulunması bütünüyle göz ardı edilemez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tendinit

Kinolonlarla nadiren tendinit meydana gelebilir. En çok asil tendonunu etkiler ve tendon rüptürüne yol açabilir. Yaşlı hastalar tendinite daha yatkındır. Tendon rüptürü riski kortikosteroidlerin birlikte uygulanmasıyla artabilir. Eğer tendinitten kuşkulanırsa, DROVİD tedavisi hemen durdurulmalıdır. Etkilenmiş tendon için uygun tedaviye (örn. immobilizasyon) başlanmalıdır.

Clostridium difficile ile ilişkili hastalık

DROVİD film kaplı tablet tedavisi sırasında veya sonrasında şiddetli, inatçı ve/veya kanlı diyare görülürse, bu *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın belirtisi olabilir. Eğer psödomembranoz enterokolitten şüpheleniliyorsa, DROVİD tedavisi derhal kesilmeli ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır (örn. oral vankomisin, oral teikoplanin veya metronidazol). Peristaltik hareketleri inhibe eden ilaçlar, bu gibi durumlarda kullanılmamalıdır.

Konvülsiyona (nöbetlere) eğilimli hastalar

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, ofloksasin de nöbetlere yatkın hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır. Bu tip hastalar daha önceden merkezi sinir sistemi lezyonları bulunan, fenbufen ve benzeri non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla ya da serebral nöbet eşiğini düşüren teofilin gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavi alan hastalar olabilir (Bkz. bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Ofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda DROVİD dozunun ayarlanması gerekir (Bkz. bölüm 4.2).

Işığa karşı duyarlılık gelişmesinin (Fotosensitizasyon) önlenmesi

Ofloksasine bağlı fotosensitizasyon riski nedeniyle, hastaların tedavi süresince kuvvetli güneş ışığına çıkmamaları veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları önerilir.

İkincil enfeksiyon

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, ofloksasin uygulaması özellikle uzun süreliyse, dirençli mikroorganizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Bu nedenle hastanın durumu düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Sekonder bir enfeksiyon ortaya çıkarsa, uygun önlemler alınmalıdır.

QT aralığında uzama

Florokinolon kullanan hastalarda çok nadiren QT aralığında uzama olguları bildirilmiştir. Ofloksasin de dahil olmak üzere, florokinolonlar kullanılırken aşağıdaki gibi QT aralığının uzaması açısından risk faktörleri bulunan hastalarda dikkatli olunması gerekir:

- Yaşlılar
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Konjenital uzun QT sendromu
- Kalp hastalıkları (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler)

Hipoglisemi

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. bölüm 4.8).

Periferik nöropati

Ofloksasin de dahil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, başlangıcı hızlı olabilen duyuşal veya duyuşal-motor periferik nöropati bildirilmiştir. Eğer hasta nöropati semptomları yaşarsa, ofloksasin kullanımına son verilmesi gerekir. Bu muhtemel geri dönüşümsüz bozuklukların gelişmesi riskini minimize edecektir (Bkz. bölüm 4.8).

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanılan myasthenia gravisli hastalarda ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi

advers olaylar florokinolon ile ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanmaktan kaçınmalıdır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar

Latent veya teşhis edilmiş glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunan hastalar kinolonlarla tedavi edildiğinde hemolitik reaksiyonlara eğilimi artabilir, bu yüzden ofloksasin bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasitler, Sukralfat ve Metal katyonlar

Alüminyum ve magnezyum hidroksit, alüminyum fosfat, çinko, demir içeren antasitler, sukralfat dahil, aynı zamanda alındıkları takdirde DROVID'in emiliminde bir azalmaya yol açabilmektedir. Bu nedenle DROVID, bu tür preparatlarla 2 saat aralıklı olarak alınmalıdır.

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçlar

Bir klinik araştırmada ofloksasinin teofilin ile farmakokinetik etkileşimi saptanmamıştır. Ancak kinolonlar, teofilin, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar ya da nöbet eşliğini düşüren diğer ajanlarla aynı zamanda verildiğinde, serebral konvülsiyon eşliğinde belirgin bir düşüş görülebilir.

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Ofloksasin, diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örneğin Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

K vitamini antagonistleri

Kinolonlarla tedavi edilen hastalarda kumarin türevlerinin etkisinin artabileceği ihtimali nedeniyle, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda koagülasyon testlerinin yakından takibi önerilir. (Bkz. bölüm 4.4).

Glibenklamid

Ofloksasin ile birlikte uygulanan glibenklamidin serum konsantrasyonları hafifçe yükselir; ofloksasin ile birlikte glibenklamid kullanan hastalar daha yakından takip edilmelidir.

Probenesid, simetidin, furosemid ya da metotreksat

Özellikle yüksek dozla tedavide kinolonlar gibi renal tübüler sekresyona uğrayan diğer ilaçlarla (probenesid, simetidin, furosemid ya da metotreksat gibi) birlikte uygulandığında, birlikte uygulanan ilaçların itrahında bir bozulma ve serum düzeylerinde bir artış olabileceği dikkate alınmalıdır.

DROVID tedavisi sırasında idrarda opiatların ya da porfirinlerin tayini yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Opiatların ya da porfirinlerin pozitif sonuçlarının daha spesifik metotlarla teyit edilmesi gerekebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Ofloksasinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya/doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. bölüm 4.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, DROVID gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ofloksasin anne sütü ile atılmaktadır. Bebeğe yönelik riskten dolayı ya emzirme ya da annenin tedavisi durdurulmalıdır. DROVİD emzirme döneminde kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Ofloksasinin fertilite ya da perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi yoktur ve teratojenik değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DROVİD kullanımı, hastanın konsantrasyon ve tepki verme yeteneğini bozabilecek sersemlik/baş dönmesi, görme bozuklukları, uyuklama gibi bazı istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Araç ve makine kullanımı gibi özel dikkat isteyen durumlarda bu yeteneklerdeki azalma bir risk teşkil edebilir. DROVİD kullanırken bu gibi yan etkiler yaşayan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler klinik araştırmalardan ve yoğun pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

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).

Her sıklık grubu içinde sunulan istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları, patojen direnci

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi, hemolitik anemi, lökopeni, eozinofili, trombositopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, pansitopeni, kemik iliği yetmezliği

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anafilaksi benzeri reaksiyon, anjiyoödem

Çok seyrek: Anafilaktik şok, anafilaksi benzeri şok

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hipoglisemik ajanlarla tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, uyku bozuklukları, insomniya

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyonla birlikte), anksiyete, konfüzyon durumu

Bilinmiyor: İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik bozukluk ve depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı

Seyrek: Uyuklama hali, parestezi, disgeuzi, parosmi

Çok seyrek: Duyusal ve duyuşal-motor periferik nöropati, konvülsiyon, ekstrapiramidal semptomlar veya diğer kas koordinasyon bozuklukları

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde tahriş

Seyrek: Görme yeteneęinde bozulma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: İşitme yeteneğinde bozulma (tinnitus gibi), işitme kaybı

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: Elektrokardiyogramda QT aralığının uzaması (Bkz. bölüm 4.4., QT aralığı uzaması ve bölüm 4.9)

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, nazofarenjit

Seyrek: Dispne, bronkospazm,

Bilinmiyor: Alerjik pnömoni, şiddetli dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı diare, bulantı, kusma,

Seyrek: Enterokolit-izole olgularda hemorajik olabilir

Çok seyrek: Psödomembranöz kolit

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST, LDH ve/veya alkalın fosfataz) ve/veya kanda bilirubin artışı

Çok seyrek: Kolestatik sarılık, hepatit

Bilinmiyor: Ağır şiddette olabilen sarılık

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Ürtiker, sıcak basması, hiperhidroz, püstüler döküntü

Çok seyrek: Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonu, ilaç döküntüsü, vasküler purpura, çok sıradışı olgularda deri nekrozuna kadar gidebilen vaskülit

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Tendinit

Çok seyrek: Artralji, miyalji tendon ruptürü (asil tendonunda gelişebilir) Bu istenmeyen etki tedaviye başlanmasından itibaren 48 saat içinde gelişebilir ve iki taraflı olabilir.

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz/miyopati, özellikle myasteni gravis'li hastalarda özel önem taşıyan kas güçsüzlüğüne neden olabilir.

Myasthenia gravis şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Kan kreatinin düzeyinin artması

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Akut interstisiyel nefrit

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları

Bilinmiyor: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

Laboratuvar testleri

Ofloksasin *Mycobacterium tuberculosis* üremesini inhibe edebilir ve dolayısıyla tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı negatif sonuçlar verebilir.

DROVID tedavisi sırasında idrarda opiatların ya da porfirinlerin tayini yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Opiatların ya da porfirinlerin pozitif sonuçlarının daha spesifik metodlarla teyit edilmesi gerekebilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımında beklenen en önemli belirtiler konfüzyon, baş dönmesi, bilinç bozukluğu ve nöbetler gibi merkezi sinir sistemi semptomları ile bulantı ve mukoza erozyonları gibi gastrointestinal reaksiyonlardır.

Doz aşımı durumunda mide yıkanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Spesifik antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC kodu: J01MA01

Ofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır.

Etki mekanizması

Kinolonların birincil etki mekanizması, bakteriyel DNA girazın spesifik inhibisyonudur.

Bu enzim DNA replikasyonu, transkripsiyonu, onarım ve rekombinasyonu için gereklidir.

Bu enzimin inhibisyonu bakteri DNA'sının genişmesi ve destabilizasyonuna ve böylece hücre ölümüne yol açar.

Ofloksasin dahil olmak üzere belirli bazı kinolonların, bakteri hücreleri üzerinde RNA'ya bağımlı olmayan ikinci bir etkisinin olduğu ve bunun bakterisidal etkililiği arttırdığı düşünülmektedir. Bu ikinci etkinin niteliği henüz netleştirilmemiştir.

Antibakteriyel spektrumu

Aşağıda belirtilen bakterilerin duyarlı oldukları kabul edilebilir:

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı), *Branhamella catarrhalis*, *Brucella spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter jejuni*, *Citrobacter*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella morgani*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacter*, *Proteus* (indol pozitif), *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella*.

Aşağıdaki bakteriler kısmen duyarlıdır:

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, anaerobik Gram pozitif koklar, *Bacteroides fragilis*, *Chlamydia psittaci*, *Gardenerella vaginalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*

Aşağıdaki bakteriler dirençlidir:

Acinetobacter baumannii, Enterokoklar, *Listeria monocytogenes*, metisiline dirençli stafilokoklar, *Nocardia*, *Clostridium difficile*.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Aç karnına oral uygulamadan sonra, emilim hızlıdır ve %100'e yaklaşır.

Dağılım

Tek bir 200 mg oral dozdan sonra pik serum konsantrasyonu bir saat içinde ortalama 2.5 – 3 µg/ml olur. Görünür dağılım hacmi 120 litredir. Çoğul doz uygulamasını takiben, serum konsantrasyonu anlamlı ölçüde artmamaktadır (çarpım faktörü yaklaşık 1.5).

Plazma proteinine bağlanma yaklaşık % 25 oranındadır.

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon % 5'in altındadır.

Eliminasyon

Atılım esas olarak böbrek yoluyla gerçekleşir. İdrarda bulunan iki ana metaboliti N-desmetilofloksasin ve ofloksasin N-oksittir (uygulanan dozun %80-90'ı değişmemiş olarak idrarla atılır). Safrada ofloksasin, glukuronat konjugatı olarak bulunur. Parenteral infüzyondan sonra ofloksasinin farmakokinetiği oral doz uygulamasından sonra gözlenenle son derece benzerdir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Serum eliminasyon yarılanma ömrü 6-7 saattir ve doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Serum yarılanma ömrü uzar ve toplam klirens ve renal klirens, kreatinin klirensi ile ilişkili olarak azalır.

Tablo 1: Normal erişkinlerde ve risk altındaki hastalarda farmakokinetik

	Sağlıklı	Böbrek bozukluğu	Yaşlılar	Sağlıklı (İ.V.)
Doz	200	200	200	200
Uygulama yolu	oral	oral	oral	İ.V.
İnfüzyon süresi (saat)				0.5
Emilim				
Biyoyararlanım	100			100
T _{maks}	0.8 - 1.0	1.0 - 2.0	2.0	0.5
C _{maks}	2.6	2.0 - 3.5	3.60	5.0
T _{1/2}	5.7 - 7.0	Kreatinin klirensi ile ilişkili	13.3	5.0
Dağılım				
Hacim				2.4
Proteine bağlanma				
Tip	albümin			albümin
%	25			25
Metabolizma				
Karaciğer	5			
Böbrek				

Diğer dokular (%)				
Metabolitler				
M1	%3.5	N-desmetilofloksasin		3.2
M2		N-ofloksasin oksit		1.1
M3				
Biyolojik sıvılar				
İdrar	Değişmemiş ürün			Değişmemiş ürün
Safra	Glukronik asitle konjuge türev			
Diğer				
Atılım				
İdrar	85 – 90			80
Dışkı	5			

Yaşlı hastalar

Ofloksasinin tek bir 200 mg oral dozunun uygulanmasını takiben, yarılanma ömrü uzar ancak pik serum konsantrasyonu değişmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Ofloksasinin oral uygulamasından sonra LD₅₀ değerleri yaklaşık olarak farede 5000 mg/kg ve sıçanda 3590 mg/kg'dan fazlaydı ve maymunda 500 ile 1000 mg/kg arasındadır.

Ofloksasinin i.v. uygulamasından sonra LD₅₀ değerleri yaklaşık olarak farede 210 mg/kg ve sıçanda 270 mg/kg'dır.

Subakut ve kronik toksisite

Oral uygulanan ofloksasinin subakut toksisite testinde, maymunda hiçbir sistemik toksisite belirtisi olmaksızın günlük 60 mg/kg'lık dozları tolere etmiştir. Günlük 180 mg/kg dozunda, 6 hayvanın 2'sinde diyare gelişmiş ve daha sonra ölmüşlerdir.

Köpeklerle günlük 200 mg/kg ofloksasin uygulaması barsak kanalında değişiklikler ve karaciğer ve böbrek harabiyeti ile sonuçlanmıştır. Köpeklerde eklem kıkırdağında yaşla ve dozla bağımlı dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. Erişkin köpeklerin 14 gün süreyle günlük 40 ve 80 mg/kg ofloksasin ile tedavileri kıkırdakta herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Günlük 50 ve 200 mg/kg dozları verilen 7 aylık köpeklerde dejeneratif eklem değişiklikleri gelişirken, 3-4 aylık köpeklerde günlük 20 mg/kg dozlarından sonra kıkırdak lezyonları görülmüştür; günlük 12.5 mg/kg dozları verilen genç köpeklerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Ofloksasin i.v. günlük 200 mg/kg uygulamasından sonra sıçanlarda konvülsif nöbetler gelişmiş, ancak 20 ve 63 mg/kg uygulamadan sonra ise gelişmemiştir. Genç hayvanların testislerinde dozdan bağımsız morfolojik değişiklikler gelişmiştir. Ancak erişkin sıçanlarda testiküler morfoloji bir anlamlılık taşımamaktaydı.

Köpekler günlük i.v. 4 mg/kg'ı klinik semptom olmaksızın tolere etmiştir. Günlük 10 ve 25 mg/kg'dan sonra enjeksiyon sonrası erken dönemde görülebilen mukozada kızarma ve histamin salıverilmesini gösteren baş bölgesindeki deride şişkinlik olmuştur. Bu, köpeklerdeki tipik bir fenomendir. Organlarda patolojik değişiklikler yoktu ve özellikle eklem ve testis değişiklikleri bulunmuyordu.

Sıçanlara ofloksasinin oral olarak uygulandığı kronik toksisite çalışmalarında, günlük 270 mg/kg dozunda serum alkali fosfataz ve SGOT düzeyinde artışlar ve kırıkda morfolojik değişiklikler olmuştur. 90 mg/kg gibi günlük düşük doz düzeylerinde osteokondroza benzer değişiklikler görülmüştür. Günlük 10 ve 30 mg/kg dozları verilen sıçanlarda histolojik olarak kanıtlanabilir bir organ harabiyeti görülmemiştir.

Maymunlar günlük 90 mg/kg oral ofloksasin dozunu 90 gün ve 40 mg/kg dozunu 1 yıl tolere etmişlerdir. Ancak izole vakalarda diyare ortaya çıkmıştır.

Spesifik çalışmalarda ofloksasin ototoksosite ya da nefrotoksosite göstermemiştir. Kataraktojenik ya da ko-kataraktojenik etkilere ait belirtiler de bulunmamıştır.

Üremeye ilgili toksisite

Ofloksasinin fertilitate ya da perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi yoktur ve teratojenik değildir.

Mutajenisite

Genetik ve kromozomal mutasyonun uyarılması konusundaki birçok in vitro ve in vivo testin sonucu negatiftir.

Teratojenisite

Ofloksasinin fertilitate ya da perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi yoktur ve teratojenik değildir.

Karsinogenisite

Karsinogeniteye ait uzun dönem hayvan deneyleri yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Hidroksipropilselüloz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Hidroksipropilmetil selüloz

Polietilenglikol 4000

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC Alüminyum blister ambalajda, 10 adet film-kaplı tablet

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Oğuzlar Mah. 1370. Sok 7/3

06520 Balgat- ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

160 / 51

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.05.1992

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ