

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİPROGUT PLUS %0.3+%0.1 kulak damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL çözeltide

Etkin madde:

Siprofloksasin 3 mg (3,5 mg siprofloksasin HCl'e eşdeğer)

Deksametazon 1 mg

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür 0,1 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kulak damlası

Berrak, renksiz, hafif sarımsı solüsyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Etki spektrumuna giren mikroorganizmaların yol açtığı kronik otitis medianın akut fazında, kronik pürülan otitis media ve akut bakteriyel otitis eksterna tedavisinde topikal olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde kronik otitis medianın akut fazında ve kronik pürülan otitis mediada günde 2-3 defa 4 damla 7-10 gün süre ile kullanılır. Akut bakteriyel otitis eksternada ise günde 2 kez 3 damla 7 gün süreyle kullanılır.

Uygulama şekli:

SİPROGUT PLUS damlatılarak kullanılan bir ilaçtır.

Şişeyi açmak için aşağıdaki şekilde hareket edilmelidir:

- Kapak açılır,
- Altındaki halka atılır,

- Kapak tekrar tamamen ve sıkıca vidalanır. Böylece damlalıktaki membran delinir ve damlalık akmaya başlar.

Solüsyonun kontaminasyonunu önlemek için, şişe ucunun uygulama bölgesine veya diğer yüzeylere temas etmemesine dikkat edilmelidir. Kullanım sonrası şişe tekrar sıkıca kapatılmalıdır.

Otik uygulama sırasında solüsyonun soğuk olması baş dönmesine neden olabileceği için, uygulama öncesinde solüsyonun 1-2 dakika süresince elde ısıtılması sağlanmalıdır.

Uygulama, hastanın tedavi edilecek kulağı yukarı gelecek biçimde yatarken yapılmalıdır. Uygulamayı takiben hasta bir dakika kadar bu pozisyonda tutulmalıdır. Eğer gerekli ise, aynı işlemler diğer kulağa da uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği (hafif-orta seviyede), sistemik uygulamadan sonra siprofloksasin ya da deksametazonun farmakokinetiğini değiştirmez. Siprofloksasin ve deksametazon içeren kulak damlasının topikal otik uygulanmasının ardından; ciddi böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda, siprofloksasin ve deksametazonun plazma konsantrasyonlarında küçük artışlar gözlemlenebilmektedir. Ancak, topikal otik uygulamadan sonra siprofloksasine ya da deksametazona sistemik maruziyetin düşük olması nedeni ile, böbrek ya da karaciğer yetmezliğine bağlı sistemik konsantrasyonlarındaki herhangi bir artış, çocuklarda ve yetişkinlerde oral veya intravenöz yoldan önerilen dozları takiben iyi tolere edilen plazma konsantrasyonlarının bile çok altındadır.

Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilacın doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

6 aydan küçük bebeklerde etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır. 6 aydan büyük bebek ve çocuklarda yetişkin dozu kullanılabilir.

Süt çocuğu ve küçük çocuklarda zorunlu kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir.

Kulak zarı perforé olan hastalarda, timpanostomi tüpü takılan hastalarda yapılan uyarılar geçerlidir.

Geriatrik popülasyon:

Özel bir doz ayarlaması gerekli değildir. Yetişkinlerdeki kullanım ile aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Deksametazon, siprofloksasin veya diğer kinolonlara ve ürünün içeriğinde yer alan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varsa,

- *Herpes simplex*, *Varicella* enfeksiyonları dahil viral kökenli enfeksiyonlarda,
- Funguslara bağlı enfeksiyonlarda,
- *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* veya *Mycobacterium avium* gibi aside dayanıklı basiller ve diğer mikobakterilerin neden olduğu mikobakteriyel enfeksiyonlarda,

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer antibakteriyel preparatlarda olduğu gibi, bu ürünün kullanımı bakteri ve mantarlarda dahil olmak üzere duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı büyümesi ile sonuçlanabilir.

Eğer bir haftalık tedaviden sonra enfeksiyon iyileşmez ise, doktor tarafından tekrar değerlendirilmesi ve daha iyi bir tedaviye öncülük etmesi bakımından kültür alınması önerilir. Süperenfeksiyon meydana gelirse, uygun olan bir tedaviye geçilmelidir. Tedavinin tamamen uygulanmasından sonra hala otore devam ederse veya altı ay içerisinde iki ya da daha fazla otore atağı meydana gelirse; kolesteatoma, yabancı cisim veya tümör gibi altta yatan nedenleri belirlemek için ek bir değerlendirme yapılması önerilir.

Tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda uygulanması veya otik yoldan absorpsiyonu sonucu siprofloksasinde dahil olmak üzere kinolonların sistemik uygulanması, gelişimini tamamlamamış çeşitli hayvan türlerinde ağırlık taşıyan eklemlerin kıkırdaklarında lezyonlara veya erozyonlara ve diğer artropati bulgularına yol açmıştır (ayrıca bkz bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

SİPROGUT PLUS uygulaması deri döküntüsü veya diğer herhangi bir aşırı duyarlılık belirtileri ortaya çıkar çıkmaz durdurulmalıdır. Sistemik kinolon kullanan hastalarda bazen ilk dozu takiben ciddi ve ara sıra fatal olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Bazı reaksiyonlara kardiyovasküler kollaps, bilinç kaybı, anjioödem (laringeal, faringeal veya yüz ödemi dahil), havayolu tıkanıklığı, dispne, ürtiker ve kaşıntı eşlik edebilir. Deri döküntüsü veya aşırı duyarlılığa ait diğer belirtilerin ilk çıktığı andan itibaren bu ürünün kullanımı durdurulmalıdır. Akut olarak gelişen ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları acil tedavi gerektirir. Klinik açıdan ihtiyaç duyulduğunda oksijen verilmesi ve havayolunun açık tutulması gerekebilir.

Sistemik flurokinolon kullanımı ile tendon iltihaplanması ve kopması görülebilir. Tendon iltihaplanmasına ait belirtinin ilk çıktığı andan itibaren bu ürünün kullanımı durdurulmalıdır.

Kortikosteroidler, bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlara karşı direncin azalmasına neden olabilir, enfeksiyonun klinik belirtilerini maskeleyerek antibakteriyel ajanın etkisizliğinin tespit edilmesini engelleyebilir veya ürün içindeki maddelere karşı gelişebilecek olan aşırı duyarlılığı baskılayabilir.

Görme bozukluğu

Sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımı ile ilişkili görme bozukluğu bildirilebilmektedir. Eğer hasta bulanık görme ya da diğer görme bozuklukları gibi belirtiler ile başvurursa; hastanın sistemik ve topikal kortikosteroid kullanımından sonra bildirilen katarakt, glokom ya da nadir

hastalıklardan merkezi seröz koryoretinopatiji (CSCR) içerebilecek olası nedenlerin değerlendirilmesi için göz doktoruna sevk edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Benzalkonyum klorür topikal olarak kullanıldığında deri reaksiyonlarına neden olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Siprofloksasin ve deksametazon otik kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği, timpanostomi tüpleri bulunan akut otitis media hastası 6 aydan küçük çocuklarda ve akut otitis eksterna hastası 1 yaşından küçük çocuklarda belirlenmemiştir. İstisnai durumlarda; siprofloksasin ve deksametazon kombinasyon tedavisi bu alt pediyatrik popülasyonda, reçeteyi yazan hekim tarafından yapılacak çok dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinden sonra kullanılabilir. Bu çocuklarda kullanımı engellemeyi gerektirecek bilinen bir güvenlik endişesi veya hastalık sürecinde farklılıklar olmamasına rağmen, pediyatrik nüfusun bu özel alt gruplarında klinik deneyim yetersizdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SİPROGUT PLUS ile spesifik etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Timpanostomi tüpü olan pediyatrik hastalarda kulağa yapılan uygulamadan 6 saat sonra siprofloksasin (25 hastadan 4'ünde $\geq 0,5$ ng/mL) ve deksametazon için (24 hastadan 14'ünde $\geq 0,05$ ng/mL) plazma konsantrasyonları düşük oranda tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, siprofloksasin ve deksametazonun topikal olarak kulağa uygulanması ile eşzamanlı ilaç kullanımında proteinlere bağlanmayı veya sitokrom P-450 üzerinden metabolizasyonu ilgilendiren ve klinik açıdan anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Bununla beraber, bazı kinolonların sistemik uygulamasının oral antikoagülan, varfarin veya türevlerinin etkilerini değiştirdiği ve eşzamanlı siklosporin kullanan hastalarda serum kreatinin seviyelerinde geçici yükselmelerin eşlik ettiği gösterilmiştir.

Oral yoldan siprofloksasin uygulamasının sitokrom P-450 CYP1A2 ve CYP3A4 izoenzimlerini baskılayabileceği ve metilksantin bileşiklerinin (kafein, teofilin) metabolizmasını etkileyebileceği gösterilmiştir. SİPROGUT PLUS'ın kulağa topikal uygulamasını takiben, siprofloksasin plazma konsantrasyonlarının düşük olması sebebiyle eşzamanlı ilaç kullanımı sonucunda metilksantin bileşiklerinin plazma seviyelerinde klinik açıdan anlamlı bir değişikliğe neden olabileceği yani bir P-450 metabolizasyon etkilenmesi beklenmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SİPROGUT PLUS çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle çocuk

doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

SİPROGUT PLUS'ın 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 ve insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. SİPROGUT PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Oral olarak uygulanan kortikosteroidler ve kinolonlar bebeği etkileyecek miktarlarda insan sütüne geçebilmekte, büyümenin durmasına, fizyolojik kortikosteroid üretiminin engellenmesine ya da istenmeyen etkilere neden olabilmektedir.

Topikal olarak uygulanan kortikosteroidlerin sistemik emilim ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı ve insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SİPROGUT PLUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SİPROGUT PLUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Emzirme döneminde SİPROGUT PLUS dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

SİPROGUT PLUS'ın insanlardaki üreme yeteneğine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (ayrıca bkz. bölüm 5.3.). Hayvanlarda yapılan topikal dermal testlerde, yüksek dozlarda ve uzun süre deksametazon kullanımını takiben erkek seks organlarında bir etki geliştiği izlenmemiştir. İnsanlarda önerilen oral dozların 6 katı ile fare ve sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları fertilitenin etkilendiğini göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİPROGUT PLUS'ın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ve göz ardı edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

976 hasta ile yapılan 5 klinik çalışmada siprofloksasin deksametazon kombinasyonu günde iki defa uygulanmıştır. Bu klinik çalışmalardan üçünde timpanostomi tüpü olan 439 akut otitis media hastası, diğer iki klinik çalışmada 537 akut otitis eksterna hastası vardı. Klinik çalışmaların hiçbirinde siprofloksasin deksametazon kombinasyonu ile ilişkili ciddi sistemik veya otik istenmeyen etki bildirilmemiştir. Klinik çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen ilaç istenmeyen etkisi hastaların yaklaşık %1 ila %1,5'unda gelişen kulak ağrısı ve kulak rahatsızlığıdır.

Klinik çalışmalar ve satış sonrası gözetim çalışmalarından elde edilen verilere göre istenmeyen etkiler aşağıda organ sistem sınıflamasına ve sıklıklarına göre sunulmuştur.

Sıklıklar şöyle tanımlanabilir: 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Kandidiyazis

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Parestezi (kulaklarda iğnelenme, karıncalanma), ağlama

Seyrek: Baş dönmesi, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Bulanık görme (Bkz. Bölüm 4.4)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak ağrısı

Yaygın olmayan: Otorre (kulak akıntısı), kulak konjesyonu, kulak kaşıntısı, kulak mantar enfeksiyonu, kulak rahatsızlığı

Seyrek: Hipoakuzi (işitme yeteneğinde azalma), kulak çınlaması, kulakta presipitat (rezidü) birikimi

Bilinmiyor: Kulak kepçesinde şişme

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Al basması (flushing)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kusma, disguzi (tat alma duyusundaki değişiklik)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Ciltte soyulma

Seyrek: Eritemli döküntü (raş)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Cihaz tıkanması (timpanostomi tüpünün tıkanması), irritabilite, yorgunluk

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

Topikal yoldan kullanılan kulak ilaçları için kulak kanalının hacminin küçük olması nedeniyle, pratikte topikal kulak ilaçları ile doz aşımı olma ihtimalini engeller. Bununla birlikte siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun, oral yoldan kullanımı doz aşımına veya uzun dönem topikal olarak kulakta uygulanması Hipotalamaus- Hipofiz-Adrenal aksında (HPA aksı) baskılanmaya neden olabilir. Siprofloksasin deksametazon kombinasyonu ile pediyatrik hastalarda büyüme hızında azalma ve/veya plazma kortizol seviyelerinde baskılanma daha ziyade önemli bir doz aşımından sonra veya uzun süreli (örneğin birkaç ay boyunca) bir kullanımdan sonra olabilir. Bu etkinin geçici (günden haftaya) olması ve uzun dönemde kolayca sekelsiz olarak geri dönmesi beklenir.

Akut doz aşımında tedavi genellikle destekleyici ve sistemik tedavi uygulanır. Tedaviye kusturma ve mide lavajı ile başlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroidler ve Antiinfektif kombinasyonları
ATC kodu: S02CA06

Siprofloksasin:

Siprofloksasin, bakterilerin DNA sentezi için ihtiyaç duyduğu bir enzim olan DNA giraz ile etkileşme sonucu bakterilere karşı sidal ve inhibitör etkiler gösterir. Böylece, bakteri kromozomlarından elde edilen vital bilgilerin transkripti yapılamaz ve bu durum bakteri metabolizmasının yıkılmasına neden olur.

Siprofloksasin, *Pseudomonas aeruginosa* dahil hemen hemen tüm gram negatif mikroorganizmalara karşı oldukça yüksek bir *in vitro* aktiviteye sahiptir. Ayrıca Stafilokok ve Streptokok gibi gram pozitif bakterilere karşı da etkilidir. Anaeroblar genellikle daha az duyarlıdır.

Siprofloksasine karşı direnç gelişimi seyrek olarak meydana gelir. Florokinolon sınıfı antibiyotikler ile plazmid-aracılı bakteri rezistansı oluşumu gözlenmez.

Deksametazon:

Deksametazon diğer bazı steroidlere kıyasla mineralokortikoid etkinliği daha az olan belirgin bir antiinflamatuvar etki gösterir ve en kuvvetli antiinflamatuvar ajanlardan biridir. Oral uygulamaya dayalı insan ve hayvan çalışmalarında deksametazonun prednizolon potensinin yaklaşık 6-7 katı ve kortizon potensinin en az 30 katı etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu bileşenin potensi prednizolon radikaline metil radikallerinin ve florin atomunun ilavesi ile elde edilir.

Antiinflamatuvar etkilerini, vasküler endotel hücre adezyon moleküllerinin, siklooksijenaz I veya II'nin ve sitokin ekspresyonunun baskılanması yoluyla gösterir. Bu etki, proinflamatuvar araçların azalmasıyla ve dolaşımdaki lökositlerin vasküler endotele adezyonunun baskılanmasıyla ortaya çıkar; böylece bu maddelerin iltihaplı oküler dokuya göçünü önler.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Siprofloksasin:

Emilim:

3 mg/mL siprofloksasin 1 mg/1 mL deksametazon kulak damlası kombinasyonu topikal olarak kulağa uygulandığında siprofloksasin plazma seviyeleri çok düşüktür. Her kulağa 4 damla (yaklaşık toplam siprofloksasin dozu 0,84 mg) uygulamasından sonra ortalama C_{maks} 1,33 ng/mL olmak üzere 0,5 ng/mL den az ila 3,45 ng/mL arasındaki doruk siprofloksasin konsantrasyonuna (C_{maks}) bir saat içinde ulaşır. Plazma doruk konsantrasyonuna ulaştıktan sonra erişkinlerdeki oral doz uygulamasına benzer şekilde siprofloksasin yaklaşık 3 saatlik yarılanma ömrü ile plazmadan uzaklaştırılır.

Dağılım:

Hayvanlarda yapılan dokulara dağılım çalışmaları siprofloksasinin bütün organ ve dokulara dağıldığını göstermiştir. En yüksek konsantrasyonlar böbrek ve karaciğerde tespit edilmiştir. Beyin, kemik ve yağ dokusunda düşük konsantrasyonlardadır. Doz artışları orantılı olarak doku konsantrasyonlarını da artırır. Radyoaktivitenin dağılım ve eliminasyonu tek ve tekrarlanan doz uygulamalarından sonra benzerdir. Siprofloksasin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz. Maymun ve sıçanlarda bağlanma oranı %20 ila %40'tır ve bu değerler 0,02 ila 2 ug/mL'lik konsantrasyon aralığında sabittir.

Siprofloksasin, laktasyondaki sıçanların sütüne geçer. Süte geçen ilaç başlıca değişmemiş ilaç şeklindedir. Gebe sıçanlara, ^{14}C ile işaretlenmiş siprofloksasin uygulandığında radyoaktivitenin fetüse geçtiği ancak bunun maternal plazma seviyelerinden düşük olduğu gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Siprofloksasinin metabolizasyonu sıçan, maymun ve insanlarda benzerdir. Siprofloksasin büyük oranda metabolize olmaz ve değişmeden ilk olarak idrarla atılır. Metabolizasyon ana ilacın mikrobiyolojik açıdan daha az etkili olan metabolitlere dönüşümünü sağlar. Sıçan ve insan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalarda, siprofloksasin, P 450 enzim sisteminin üyesi olan CYP1A ve CYP3A ile biyotransformasyonu inhibe eder. İntravenöz veya oral yoldan siprofloksasin ile eşzamanlı olarak uygulanan bazı ilaçlar arasında ilaç-ilac etkileşimi gösterilmiştir. Bu etkileşimlerin bazıları, siprofloksasinin CYP1A ve CYP3A izoenzimleri aracılığı ile biyotransformasyonu inhibe etme yeteneğine bağlıdır.

Eliminasyon:

Siprofloksasin idrar, feçes ve safra ile atılır. Sıçanlara intravenöz uygulama sonrasında siprofloksasinin %51'i idrarda ve %47'si feçeste tespit edilmiştir. Maymun ve insanlarda idrar

yolu temel eliminasyon yoludur. Sıçanlarda enterohepatik döngüye uğradığına dair bulgu yoktur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

25 pediyatrik hastanın her bir kulağına 4 damla (her uygulamada toplam 8 damla) siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun bir kez uygulanması sonrasında siprofloksasin ortalama plazma C_{maks} 'ı $1,33 \pm 0,96$ ng/mL olarak bulundu. Takiben siprofloksasin konsantrasyonları azalmış ve sistemik maruziyetin düşük olduğunu gösterecek şekilde 21 hastada uygulamadan 6 saat sonra konsantrasyonu tespit edilemeyecek seviyelere ($<0,5$ ng/mL) düşmüştür. Ortalama siprofloksasin C_{maks} değeri (1,33 ng/mL), erişkin deneklere 250 mg oral uygulama sonrasında elde edilen 760 ng/mL'lik C_{maks} değerinden 570 kat daha düşüktür. Erişkin deneklere oral uygulama sonrasında elde edilene benzer şekilde siprofloksasin ortalama yarılanma ömrü 3 saattir. Topikal açıdan siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun kulağa uygulandığı klinik çalışmalarda elde edilen siprofloksasin sistemik maruziyeti, en iyi olarak otorenin eşlik etmediği ve patent timpanostomisi olan akut otitis medialı hastalarda izlenmiştir. Sağlam olan timpanik zardan topikal olarak uygulanan ilaçların biyoyararlanımları düşük olduğu için, akut otitis eksternası olan pediyatrik hastalarda siprofloksasinin sistemik maruziyetinin, timpanostomisi olan çocuklarınkinden daha fazla olması beklenmemektedir.

Deksametazon:

Emilim:

Pediyatrik hastalara 3 mg/mL/1 mg/mL siprofloksasin deksametazon kulak damlasının uygulanması sonrasında deksametazon plazma seviyeleri çok düşüktür. Her kulağa 4 damla (toplam 0,28 mg deksametazona eşdeğer) uygulanmasından sonraki 1 saat içinde deksametazon doruk konsantrasyonuna (ortalama C_{maks} 0,09 ng/mL) ulaşır. Deksametazon C_{maks} değerlerine ulaştıktan sonra yetişkinlerdeki oral uygulamalarda olduğu gibi yaklaşık 4 saatlik yarılanma ömrü ile plazmadan uzaklaştırılır.

Dağılım:

Deksametazonun insanlardaki ortalama dağılım hacmi 0,576 ile 1,15 L/kg olarak bildirilmiştir. Hayvanlarda, bir sınıf olarak kortikosteroidler karaciğer, kaslar, bağırsaklar, cilt ve böbreklere dağılır. Gebe sıçanlarda, deksametazon plasentadan geçer ancak fetal plazma seviyeleri maternal plazma seviyelerinden düşüktür. Deksametazon az miktarlarda anne sütüne de geçer.

Deksametazon yaklaşık %77-%84 oranında serum albüminine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Deksametazonun başlıca eliminasyon yolu karaciğer metabolizasyonudur.

İnsan idrarındaki metabolitleri dozun yaklaşık %60'ı olarak tespit edilen 6-(beta)-hidroksideksametazon ve diğer anlamlı seviyelerdeki metaboliti 6-(beta)-hidroksi-20-dihidrodeksametazondur. İdrarda değişmemiş deksametazona rastlanmamıştır. Deksametazonun biyotransformasyonundan sorumlu olan birincil P450 izoenzimi CYP3A4'tür. Deksametazonun biyotransformasyonu antikonvülzanlarla tetiklenirken, izoniazid ve bir P450 CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazol ile baskılanır.

Eliminasyon:

Deksametazonun klirensi 0,111 ile 0,225 L/saat/kg arasındadır. İnsanlardaki yarılanma ömrü 3-4,7 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

24 pediyatrik hastanın her bir kulağına 4 damla (her uygulamada toplam 8 damla) siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun bir kez uygulanması sonrasında deksametazon ortalama plazma C_{maks} 'ı $0,9 \pm 1.04$ ng/mL olarak bulunmuştur. Takiben deksametazon konsantrasyonları azalmış ve sistemik maruziyetin düşük olduğunu gösterecek şekilde 10 hastada uygulamadan 6 saat sonra konsantrasyonu tespit edilemeyecek seviyelere ($<0,05$ ng/mL) düşmüştür. Ortalama deksametazon C_{maks} değeri (0,9 ng/mL) erişkin deneklere 0,5 mg oral uygulama sonrasında elde edilen 7,9 ng/mL'lik C_{maks} değerinden 8.8 kat daha düşüktür. Erişkin deneklere oral uygulama sonrasında elde edilene benzer şekilde deksametazon ortalama yarılanma ömrü 4 saattir. Topikal açıdan siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun kulağa uygulandığı klinik çalışmalarda elde edilen deksametazonun sistemik maruziyeti en iyi olarak otorenin eşlik etmediği ve patent timpanostomisi olan akut otitis medialı hastalarda izlenmiştir. Sağlam olan timpanik zardan topikal olarak uygulanan ilaçların biyoyararlanımları düşük olduğu için, akut otitis eksternası olan pediyatrik hastalarda deksametazon sistemik maruziyetinin timpanostomisi olan çocuklarınkinden daha fazla olması beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler konvansiyonel tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayalı insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Henüz erişkin olmamış hayvanlarda bazı kinolonların oral yoldan kullanımının artropatiye neden olduğu gösterilmiş olsa da siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun topikal olarak kulağa uygulanmasının ağırlık taşıyan eklemeler üzerine etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

Bir ay boyunca orta kulaklarına siprofloksasin ve deksametazon kombinasyonu damlatılan Guinea piglerinde kohlear tüy hücrelerinde, ilaç ile ilişkili herhangi bir yapısal veya fonksiyonel değişiklik ve osiküllerde lezyon gözlenmemiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

Siprofloksasin ve deksametazon ile yapılan genetik toksikoloji testlerinden elde edilen veriler, topikal olarak siprofloksasin deksametazon kombinasyonunun kulağa uygulanması ile biyolojik ilişkili mutajenik potansiyeli olduğunu göstermemiştir.

Siprofloksasin deksametazon kulak damlası kombinasyonunun karsinojenik potansiyelini değerlendiren uzun dönem çalışmaları yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

Hayvanlarda yapılan topikal dermal çalışmalar, siprofloksasin deksametazon kulak damlası kombinasyonundan çok daha yüksek dozlarında ve uzun dönem deksametazon kullanımının erkek seks organları üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Fare ve sıçanlarda, insanlardaki alışılmış günlük dozların altı katı dozları ile yapılan üreme çalışmalarında siprofloksasinden kaynaklanan fetüs üzerinde zarar veya fertilitede azalmaya ait kanıt gözlenmemiştir.

20 mg/kg'a kadar olan intravenöz dozlarda maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite gözlenmemiştir. Hayvan modellerinde sistemik olarak ve rölatif olarak daha düşük dozlarda uygulandığında kortikosteroidler genellikle teratojeniktir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Disodyum EDTA
Sodyum klorür
Disodyum fosfat dihidrat
Hidroksipropil betasiklodekstrin
Polivinil alkol
Hidroklorik asit / Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay
SİPROGUT PLUS, kapağı açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanması koşuluyla 28 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız.

Dondurmayınız. Şişeyi orijinal ambalajında, dikey konumda ve kapağı sıkıca kapatılmış bir şekilde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, emniyet halkalı vidalı beyaz polipropilen kapakla kapatılmış, kendinden damlalıklı, şeffaf, LDPE şişede 5 mL çözelti ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Kaptanpaşa Mah. Zincirlikuyu Cad. No:184
34440 Beyoğlu-İSTANBUL
Tel: +90 (212) 365 15 00
Faks: +90 (212) 276 29 19

8. RUHSAT NUMARASI

2015/321

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ