KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HİPPURİN® 1 g film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 1 g Metenamin hippurat içerir.

Yardımcı madde (ler):

Yardımcı maddelerin listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Beyaz renkli, oblong, iki yüzü çentikli, film kaplı tabletler. Tabletler eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Özellikle uzun süreli tedavi gerektiren piyelonefrit, sistit, piyelit ve diğer kronik üriner sistem enfeksiyonları ile beraber oluşan bakteriüride tedavi edici ve koruyucu olarak kullanılır.

- Ayrıca akut üriner sistem enfeksiyonlarında; enfeksiyon uygun antimikrobiyal ilaçlarla kontrol altına alındıktan sonra önleyici olarak tatbik edilir.
  Akut üriner sistem enfeksiyonlarında tek başına kullanılmamalıdır.

- Sistit ve kalıntı idrarın bulunduğu durumlarda (Prostat, nörojenik mesane) uzun süreli tedavi için uygun bir ilaçtır. Sağladığı bakterisit ortam sayesinde yatalak hastalardaki kateter değişme süresini de uzatmaktadır.

- Enstrümantal prosedürler sırasında üriner sistemde oluşabilecek enfeksiyona karşı profilaksi sağlanmasında kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi

Maksimum antibakteriyel aktivite için idrarın asit olması gereklidir (pH 5,5 veya daha az). İdrarı alkali yapıcı ilaç ve yiyecekler yasaklanmalı, askorbik asit gibi asitlendirmeye yardımcı ilaçlar verilmelidir. İdrar pH'sı asit yapılamıyorsa tedavi kesilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler: Sabah akşam 1'er tablet yemeklerden sonra alınır.
Kateter takılan hastalarda günlük doz, günde 3 defa 1 tablete çıkarılabilir.

Uygulama şekli:
Yalnızca ağız yoluyla kullanım içindir.
Tabletler bölünebilir ya da hastanın tercihine göre bir bardak meyve suyu ya da süt ile birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek / karaciğer yetmezliği:
Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ya da GFR < 10 mL/dk.) ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.
Hafif (20 – 50 mL/dk.) ya da orta (10 – 20 mL/dk.) şiddette böbrek yetmezliği mevcudiyetinde kullanılabilir (GFR mevcut değilse, serum kreatinin konsantrasyonu kılavuz olarak kullanılabilir).

Pediyatrik popülasyon:
6 yaşından küçük çocuklarda: Önerilmez
6 - 12 yaş arası çocuklarda: Sabah akşam günde iki kez yarım tablet kullanılır.
12 yaşından büyük çocuklarda: Yetişkin dozları kullanılır.

Geriyatrik popülasyon:
Metenamin hippurat ile yapılan klinik çalışmalar, geriyatrik hastaların genç hastalara göre daha farklı yanıt verip vermediklerine karar verebilmek için 65 yaş ve üzerinde yeterli sayıda hastada gerçekleştirilmemiştir. Rapor edilen diğer klinik deneyimler geriyatrik ve genç yetişkinlerin yanıtlarında farklılık ortaya çıkarmamıştır.

Geriyatrik hastalarda hepatik, renal ve / veya kardiyak fonksiyonlarda yaşa bağlı muhtemel azalmalar, eş zamanlı hastalıklar ve eş zamanlı ilaç tedavilerinden dolayı, genellikle en düşük tedavi dozu ile tedaviye başlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar
- İlacın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1),
- Karaciğer yetmezliği,
- Renal parenkimal enfeksiyon,
- HİPPURİN, kristalüri olasılığı nedeniyle sülfonamidlerle veya potasyum sitrat karışımı gibi alkalileştirici ajanlar ile birlikte eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.
- Metabolik asidoz,
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ya da GFR < 10 mL /dk.),
- Ciddi dehidratasyon,
- Gut.

Hippurin, hafif (20-50 mL/dk.) ile orta derece (10-20 mL/dk.) böbrek yetmezliğinin mevcut olduğu durumlarda kullanılabilir (GFR mevcut olmadığında, serum kreatinin konsantrasyonu kullanılabilir).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği var ise HİPPURİN dikkatli kullanılmalıdır.

Tavsiye edilen dozun çok üzerine çıkıldığında (3 – 4 hafta boyunca günde 8 g) idrar kesesi tahrişi, ağrılı ve sık idrara çıkma, albüminüri ve idrarda kan görülmesine neden olabilir.
Proteus ve Pseudomonas gibi üre açığa çıkaran organizmaların meydana getirdiği enfeksiyonlarda idrarın asit pH' da olup olmadığı dikkatlice kontrol edilmelidir.

Nadir vakalarda serum transaminaz seviyesinin hafifçe yükseldiği fakat ilaca devam edildiğinde normal seviyeye geldiği gözlenmiştir. Bu rapor nedeniyle özellikle karaciğer bozukluğu olan hastalarda periyodik olarak karaciğer fonksiyon testleri yapılması tavsiye edilir.

Gebelikte Kullanım: Gebeliğin erken döneminde metenamin hippuratın güvenli kullanımı kanıtlanmamıştır. Gebeliğin son üç aylık döneminde, güvenli kullanımı olduğu öne sürülmekle birlikte kesin olarak kanıtlanmamıştır. Gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fetüs üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Tedbir amaçlı olarak, gebelik sırasında metenamin hippurat kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Hamilelik sırasında metenamin hippurat kullanımı laboratuvar testlerinde idrar estriol seviyelerini etkileyebilir (asit hidroliz yöntemi kullanıldığında ölçülemez derecede düşük değerler sonuçlanabilir). Bu etkileşim, idrarda metenamin ve/veya formaldehit bulunmasından kaynaklanmaktadır. Asit hidrolizi yerine enzimatik hidroliz kullanılması bu sorunu engelleyecektir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçlardan birini içeren kombinasyonlar, bu ilaçla etkileşebilir:
- İdrarı alkalileştiren ilaçlar (ör: Sodyum ya da kalsiyum içeren antasitler, karbonik anhidraz inhibitörleri, sitratlar ya da sodyum bikarbonat gibi)
- Tiyazid diüretikler: İdrarı alkalilendirebilirler, bu şekilde formaldehite dönüşmesini engelleyerek metenaminin etkinliğini azaltırlar.
- Sülfonamidler: Sülfametizol ve sülfatiazin gibi sülfonamidler ve formaldehit asit idrarda çözünmeyen çökeltiler oluşturabilir ve kristalüri riski artabilir, bu nedenle metenamin tuzları sülfonamidlerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Heksaminin istenen etkisi ortadan kalkacağı için, asetazolamid ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Laboratuvar testleri ile etkileşim:

- Asit idrarda açığa çıkan formaldehit, hatalı yüksek sonuçlara neden olarak, idrar katekolaminlerinin ve vanilmandelik asidin (VMA) florometrik yollardan tespit edilmesini önler.
- Formaldehit asit hidroliz tekniği kullanıldığında estriol ile reaksiyona girerek idrardaki estriol seviyesini hatalı olarak düşük gösterir (Enzimatik hidroliz metodu ile çalıştığında böyle bir risk yoktur).
- Formaldehit, Porter – Silber yöntemi kullanıldığında 17- hidroksi kortikostereoid düzeyini hatalı olarak yüksek, nitrozonaftol yöntemi kullanıldığında renk oluşumunu önleyerek, 5-hidroksiindolasetikasit (5HIAA) düzeyini de hatalı olarak düşük gösterir.
- Kullanılan analiz yönteminin türüne bağlı olarak, metenamin idrarda steroidlerin, katekolaminlerin ve 5-hidroksiindol asetik asidin belirlenmesini etkileyebilir ve yanlış sonuçlar verebilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Gebeliğin erken dönemlerinde HİPPURİN'in güvenli kullanımı kanıtlanmamıştır. Gebeliğin son üç aylık döneminde, güvenli kullanımı olduğu öne sürülmekle birlikte kesin olarak kanıtlanmamıştır. Gebe sıçanlarda yapılan çalışmalarda fetüs üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Tedbir amaçlı olarak, hamilelik sırasında metenamin hippurat kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Gebe köpeklere, insan dozuna eşdeğer dozlarda oral metenamin uygulanmasının, ölü doğum oranında hafif bir artışa ve canlı doğan yavruların kilo alımında ve sağkalımında hafif bir bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir.

Metenamin hippurat ile gebe tavşanların vücut yüzey alanına göre klinik dozun yaklaşık 3 katı uygulanarak gerçekleştirilen sınırlı çalışmalarda, küçük yapıda yavru doğumları ve kuyruk uzunluğunun kısalması ile uzuvlarda malrotasyon da dahil olmak üzere sınırlı sayıda fetal deformite oluşumu ile sonuçlanan implantasyon sonrası kayıplarda artış meydana gelmiştir.

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrol edilen çalışmalar bulunmamaktadır.

Metenamin hippuratın, doğum sürecinde bilinen bir kullanımı yoktur ve bu süreçlerdeki etkileri bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalısmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelisim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelisim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hippurin, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelik sırasında alınan HİPPURİN, laboratuvar prosedüründe asit hidrolizi kullanıldığı zaman idrar estriol (ölçülemeyecek düşük değerler ile sonuçlanan) laboratuvar testlerini etkileyebilir. Bu etkileşim, metenamin ve / veya formaldehitin idrardaki varlığına bağlıdır. Asit hidroliz yerine enzimatik hidroliz, bu problemi ortadan kaldıracaktır.

Laktasyon dönemi
Metenamin süte geçtiği için ve bebeklerde meydana gelebilecek ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle, ilacın kadın üzerindeki önemi dikkate alınarak, ilacın mı yoksa emzirmenin mi kesileceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Günlük 800 mg / kg dozda uygulanan metenamin hippurat, dişi sıçanlarda fertiliteyi etkilememiştir, erkek sıçanlardaki fertilite üzerine etkileri yeterli düzeyde çalışılmamıştır.
Doğurganlığa ilişkin insan verisi mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler
İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:
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)

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Şiddetli allerjik reaksiyonlar

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın olmayan: Gastrik irritasyon, mesane irritasyonu, mide bulantısı, kusma
Bilinmiyor: Diyare, karın ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Raş (isilik, kaşıntı, vücutta meydana gelen kızıllık, lekeler), şiddetli kaşıntı (prurit)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın olmayan: Disüri

Önerilen dozlardan daha yüksek dozlarda (3 – 4 hafta boyunca günde 8 gram) metenamin ya da metenamin tuzlarının uygulanmasını takiben, mesane irritasyonu, ağrılı ve sık idrara çıkma, albüminüri ve idrarda kan (gross hematüri) görülmüştür. Bu reaksiyonlar muhtemelen idrar yolundaki formaldehit konsantrasyonunun artışına bağlı olarak meydana gelmektedir. Disüri, doz ve/veya idrarın asitliğini azaltarak kontrol edilebilir.

Metenamin hippurat alan hastalarda, raş, kaşıntı, ürtiker ve stomatit gibi hipersensitivite reaksiyonları nadiren rapor edilmiştir.

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
Metenaminin yüksek dozları (3 ila 4 hafta boyunca günde 8 gram) mesane irritasyonuna, ağrılı ve sık sık işemeye, albüminüriye ve idrarda kan görülmesine (gross hematüriye) neden olmuştur**.** Bunlar sırasıyla antiemetik kullanımı ve bol miktarda içme suyunun içilmesiyle tedavi edilebilir. Mesane semptomları, bol miktarda su ve 2-3 çay kaşığı kadar sodyum bikarbonat tüketimi ile tedavi edilebilir.

Metenamin hippuratın akut toksisitesi üzerine kısıtlı bilgi mevcuttur. Köpek ve sıçanlara, tek doz 600 mg / kg metenamin hippurat IV yoldan uygulandığında toksik etki gözlenmemiştir.

Doz aşımının hemen ardından kusmanın indüklenmesi sağlanarak veya gastrik lavaj yolu ile ilacın emilimi azaltılabilir, takiben aktif kömür uygulanmalıdır. Uygun hidrasyon sürdürülmelidir ve oral ya da parenteral sıvı verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antibakteriyeller
ATC kodu: J01XX05

Metenamin hippurat, hem gram pozitif hem de gram negatif organizmaları kapsayan geniş antibakteriyel spektruma sahip bir üriner antibakteriyel ilaçtır. Üriner antibakteriyel etkililiği, alım sonrası 30 dakika içinde görülebilir.

Metenamin hippuratın kimyasal yapısı, iki kat antibakteriyel etki elde edilecek şekildedir:

1. İdrarda, metenamin kısmından bakterisidal formaldehitin yavaş salınımı; bu reaksiyonun gerçekleşmesi için asit pH gereklidir. Bu ortam, hippurik asitin varlığı ile elde edilir ve sürdürülür.
2. Hippurik asidin idrar yolu patojenleri üzerindeki bakteriyostatik etkisi.

Formaldehitin idrarda bakterisit konsantrasyonları (28 mikrogram/mL'yi aşan), pH 6 olan ve 750 mikrogram/mL metenamin içeren idrarda 3 saat içinde elde edilmiştir.

Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella aerobacter, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa' ya karşı antibakteriyel aktivite gösterir. *Enterobacter aerogenes* genellikle dirençlidir. İdrarın, üre parçalayan organizmalar olan Proteus ve Pseudomonas gibi bakterilerin inhibe edilmesi için yeterince asidik tutulması gerekmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Metenamin hippurat gastrointestinal sistemden hızlı ve kolay bir şekilde emilir.

Dağılım:
Metenamin vücut sıvılarına yaygın olarak dağılır.
Metenamin hippurat plazma konsantrasyonları, tek doz uygulamadan 1-2 saat sonra maksimuma ulaşır ve yaklaşık 4 saatlik bir yarı ömür ile azalır.
Metenamin plasentayı aşar, amniyon sıvısında tespit edilebilir. Süte geçer.
Sağlıklı yetişkinlerde aç karnına metenamin ya da tuzlarının, normal oral tek doz uygulamasını takiben plazmadaki metenamin ve formaldehit konsantrasyonları genellikle çok düşüktür ve plazmadaki antibakteriyel aktivite ihmal edilebilir.

Biyotransformasyon:
Oral metenamin dozunun yaklaşık %10 – 30'u mide asidi tarafından formaldehit ve amonyağa hidroliz edilir.

Eliminasyon:
Metenamin'in serumdan eliminasyonunun yarı ömrü 3–4 saattir. Böbrekler başlıca atılım yoludur. Metenamin bileşiğinin %90'ından fazlası, tek bir 1 g doz uygulandıktan sonraki yirmi dört saat içinde idrarla atılır. Benzer şekilde, hippurat bileşiği hızla emilir ve atılır, idrara hem tübüler sekresyon hem de glomerüler filtrasyon yoluyla ulaşır. Bu etki, yaşlı hastalarda veya belirli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli olabilir. İdrar pH'ı asidik ortamda (pH <6) olduğunda 2 g/gün metenamin tuzuyla günlük 1-1,5 litre idrar hacminde 18-60 mikrogram/mL formaldehit konsantrasyonuna ulaşılır.
Uygulanan metenamin dozunun yaklaşık %80'i, 12 saatlik süre zarfında idrarla atılarak geri kazanılmaktadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Konu ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek / karaciğer yetmezliği:
Ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda birikim yapabilir ve toksik olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarına dayalı klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını göstermektedir. Metenamin hippurat için karsinojenite veya genotoksisite ile ilişkili veri bulunmamaktadır. Metenamin ile, kemirgenler üzerinde gerçekleştirilen uzun süreli çalışmalarda herhangi bir karsinojenik potansiyel görülmemiştir.

Metenamin hippurat ile gebe tavşanların vücut yüzey alanına göre klinik dozun yaklaşık 3 katı uygulanarak gerçekleştirilen sınırlı çalışmalarda, küçük yapıda yavru doğumları ve kuyruk uzunluğunun kısalması ile uzuvlarda malrotasyon da dahil olmak üzere sınırlı sayıda fetal deformite oluşumu ile sonuçlanan implantasyon sonrası kayıplarda artış meydana gelmiştir. Klinik doza eşdeğer dozlarda gelişim üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Vücut yüzey alanına göre klinik dozun yaklaşık 3 katı dozda uygulanan metenamin hippurat, dişi sıçanların doğurganlığını olumsuz yönde etkilememiştir. Erkek doğurganlığı üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristallin selüloz
Polivinilpirolidon (PVP)
Magnezyum stearat
Mannitol
Hidroksipropil metilselüloz

Polietilen glikol 4000
Titanyum dioksit
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden koruyarak, 30 ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 56 film kaplı tabletlik, PVC/PE/PVDC / Alu. Folyo blister ambalajlarda.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.
No: 36 Kapaklı / TEKİRDAĞ
0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

169 / 23

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.06.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 10.07.2009

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ