

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTIKLIĞI, PERİFERAL NÖROPATİ, SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ETKİLERİ VE MYASTENİA GRAVİS'İN ŞİDDETLİNEMESİNİ DE İÇEREN CİDDİ ADVERS REAKSİYONLAR

• SİPROZONE da dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:

- Tendinit ve tendon yırtılması
- Periferik nöropati
- Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda SİPROZONE kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

• SİPROZONE da dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda SİPROZONE kullanımından kaçınılmalıdır.

• SİPROZONE'un da dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Komplike olmayan üriner enfeksiyon
- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİPROZONE 500 mg/500 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Siprofloksasin hidroklorür 556.0 mg (500 mg siprofloksasin'e eşdeğer)  
Ornidazol 500 mg

#### Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 30.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık sarı renkli oblong film kaplı tablet

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

**Akut bakteriyel sinüzit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır.**

**Bu endikasyonlarda ancak antibiyogramla kanıtlanması, diğer alternatif tedavilerin uygulanamaması durumlarında enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile kullanılabilir.**

SİPROZONE 500 mg/500 mg Film Kaplı Tablet, siprofloksasin ve ornidazolün etkili olduğu mikroorganizmaların dökümante edilmiş miks enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda; klamidya, mikoplazmozis, gonore, trikomoniyazis, amebiasis, giardiasis'den en az birinin eşlik ettiği miks genitoüriner enfeksiyonlarda; solunum yolu enfeksiyonlarında; kulak, burun, boğaz enfeksiyonlarında; deri ve yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarında; pelvik organların cerrahisi (septik abortus hariç) ile kolon cerrahisi preoperatif profilaksisinde endikedir.

SİPROZONE, kullanmadan önce siprofloksasin ve ornidazolün aşağıda belirtilen endikasyonları, kontrendikasyonları, özel kullanım uyarı ve önlemleri, istenmeyen etkileri, diğer tıbbi ürünleri ile etkileşimleri, dikkate alınmalıdır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

SİPROZONE yemekten önce veya yemekten iki saat sonra oral olarak uygulanır, çiğnenmeden yutulur. Akut enfeksiyonlarda tedavi süresi 5-7 gün, kronik tekrarlayan enfeksiyonların tedavi süresi 10-14 gün, günde 2 kez 1 tablet olarak alınır.

Hastalık belirtilerinin ortadan kalkmasından sonraki 2 gün boyunca tedaviye devam edilmesi gerekir.

#### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir.

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

##### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması gereklidir. Kreatinin klerensi <30 mL/dk olan hastalarda ve vücut ağırlığı düşük olan hastalarda standart dozun yarısı reçetelendirilir (Günde 1 kez 1 tablet).

**Karaciğer yetmezliği:**

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz aralığı iki kat fazla olmalıdır (Günde 1 kez 1 tablet).

**Özel tıbbi durumlar**

Serebral ateroskleroz, serebrovasküler hastalığı, epilepsi ve etiyojisi belirsiz konvülsif sendromu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SİPROZONE kullanırken ve ilaç kesildikten sonra en az 3 gün boyunca, kızarma, uyuşukluk, ateş, bulantı ve kusma, hipotansiyon, karıncalanma ile karakterize reaksiyonlara yol açabileceğinden, alkol alınmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastalardaki etkinlik ve emniyeti saptanmamıştır ve yeterli veri elde edilinceye kadar bu hastaların ürünü kullanmaları tavsiye edilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

SİPROZONE'un içinde bulunan ornidazol ile ilgili olarak yaşlılarda kullanıma ilişkin klinik veri yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Aktif madde siprofloksasin veya diğer kinolonlara türevi kemoterapötiklere karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca ornidazol, diğer nitroimidazol türevlerine veya ilacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1.).

Siprofloksasin ve tizanidinin birlikte kullanılması, serum tizanidin konsantrasyonlarındaki istenmeyen bir artış sonucu, klinik olarak tizanidine bağlı yan etkiler (hipotansiyon, uyku hali, sersemlik) görülebileceğinden kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5.).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Tendinit ve tendon rüptürü, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar**

SİPROZONE dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya inflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz. bölüm 4.8.).

Bu reaksiyonlar SİPROZONE başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda SİPROZONE derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda SİPROZONE dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

### **Siprofloksasin**

Siprofloksasin içerdiğinden aşağıdaki özel kullanım uyarıları ve önlemlerinin dikkate alınması gerekmektedir:

Şiddetli enfeksiyonlar ve/veya Gram pozitif bakterilere bağlı şiddetli enfeksiyonlar, stafilokok enfeksiyonları söz konusu olduğunda, siprofloksasin uygun bir antibakteriyel ajanla birlikte kullanılmalıdır.

#### *Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları*

*Streptococcus pneumoniae*'ya karşı SİPROZONE'un formülünde yer alan siprofloksasin ve ornidazolün etkinliğinin yetersiz olmasına bağlı olarak pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.

#### *Genital sistem enfeksiyonları*

Genital sistem enfeksiyonları florokinolonlara dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatları tarafından oluşturulabilir. *N. gonorrhoeae*'ya bağlı olduğu düşünülen ya da bilinen genital sistem enfeksiyonlarında ornidazolün herhangi bir terapötik değeri olmadığından bu tip bir kombinasyonun gonokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılması düşünülmemelidir.

#### *İntra-abdominal enfeksiyonlar*

Siprofloksasinin ameliyat sonrası intra-abdominal enfeksiyonların tedavisindeki etkililiğiyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Ancak ornidazol, pre- ve post-operatif olarak anaerobik enfeksiyonların tedavisinde endikedir.

#### *Kemik ve eklem enfeksiyonları*

SİPROZONE mikrobiyolojik dokümantasyonun sonuçlarına bağlı olarak diğer antimikrobiyal maddelerle birlikte kullanılmalıdır.

#### *Kardiyak bozukluklar*

SİPROZONE'un etkin maddelerinden biri olan siprofloksasin QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (bkz. bölüm 4.8.). Yaşı ilerlemiş olan hastalar QT intervali üzerindeki ilaçla ilişkili etkilere genellikle daha duyarlı olabilirler. SİPROZONE QT intervalinde uzamaya neden olabilen ilaçlarla (ör. sınıf IA ya da III antiaritmikler) eşzamanlı kullanılmamalı ya da torsade de pointes açısından risk taşıyan hastalarda (ör. bilinen QT uzaması, düzeltilememiş hipokalemi) kullanımında gerekli önlemler alınmalıdır.

### Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefritler

İdrar yolu enfeksiyonlarının SİPROZONE ile tedavisi diğer tedaviler kullanılmadığında düşünülmelidir ve mikrobiyolojik dokümantasyonun sonuçlarına dayandırılmalıdır.

### Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar

Resmi kılavuzlara göre belirlenen veya diğer tedaviler kullanılmadığında dikkatle risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra veya geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik dokümantasyon SİPROZONE'un içerisindeki maddelerin birlikte kullanımına gerekçe oluşturduğunda diğer şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir.

Yukarıda bahsedilenlerin dışındaki spesifik şiddetli enfeksiyonlarda siprofloksasinin veya ornidazolün kullanımı klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve klinik deneyim sınırlıdır. Bunun sonucu olarak, bu enfeksiyonları taşıyan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilir.

### Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda derhal hekime bilgi verilmelidir. Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar çok ender olarak hayati şok durumuna kadar ilerleyebilir. Bu olay bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra görülebilir. Bu gibi durumlarda SİPROZONE kesilmeli ve tıbbi tedaviye (şok tedavisi) geçilmelidir.

### Gastrointestinal sistem

Tedavi sırasında veya daha sonra ciddi ve inatçı diyare görüldüğünde, bu belirti ciddi intestinal hastalığı gizleyebileceğinden (ölümle sonuçlanabilen hayati pseudomembranöz kolit) ve hemen tedavi edilmesi gerekeceğinden hekime başvurulmalıdır. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve uygun tedaviye geçilmelidir (oral 4 x 250 mg/gün vankomisin). Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler ise bu durumda kontrendikedir.

Bilhassa önceden karaciğer hasarı olmuş hastalarda transaminaz, alkalen fosfataz ve kolestatik sarılık geçici olarak artabilir.

### Kas-iskelet sistemi

Kinolon tedavisiyle ilişkili tendon hastalığı/bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda genellikle kullanılmamalıdır. Tedavinin ilk 48 saati içerisinde dahi bazen bilateral olabilen tendinit ve tendon kopması (özellikle aşil tendonu) meydana gelebilir. Tendon inflamasyonu ve kopması, siprofloksasin tedavisi bırakıldıktan sonra birkaç aya kadar dahi meydana gelebilir.

Herhangi bir tendinit belirtisi (örneğin ağrılı şişlik, inflamasyon) durumunda, bir doktora danışılmalı ve antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Etkilenen ekstremiteyi istirahat halinde tutmak ve uygun olmayan herhangi bir fiziksel egzersizden kaçınmak önemlidir (aksi halde tendon kopması riski artabilir).

Önceden glukokortikoid ilaçlarla sistemik tedavi görenler ve yaşlılarda tendon yırtılması (özellikle asil tendonu) riskinin artabileceği bildirilmiştir.

### Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

### Santral sinir sistemi (SSS)

SİPROZONE'un formülünde bulunan siprofloksasinin nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. Siprofloksasin, epileptik hastalarda ve daha önce santral sinir sistemi bozukluğu olan (örn, düşük konvülsiyon eşiği, anamnezde konvülsiyon azalmış serebral kan akımı, beyinde strüktürel değişim, inme) hastalarda, olası santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle, ancak tedavinin fayda/risk oranı gözetilerek kullanılmalıdır.

Siprofloksasin alan hastalarda polinöropati (tek başına veya birlikte ağrı, yanma, duyu bozuklukları veya kas zayıflığı gibi nörolojik semptomlar zemininde) olguları bildirilmiştir. Siprofloksasin ağrı dahil olmak üzere, yanma, karıncalanma, uyuşma ve/veya zayıflık gibi nöropati belirtilerini yaşayan hastalarda geri dönüşü olmayan bir durumun ortaya çıkmasını önlemek için kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

SSS reaksiyonları bazı durumlarda ilk uygulamasından hemen sonra ortaya çıkabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikoz hastanın kendisi için tehlikeli olacak (intihar fikrine/düşüncelerine ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına kadar gidebilir) şekilde ilerleyebilir. Bu gibi durumlarda SİPROZONE kesilmeli ve derhal hekim bilgilendirilmelidir.

### Hipoglisemi

Diğer kinolonlar ile olduğu gibi, hipoglisemi en sık olarak diyabetik hastalarda, özellikle yaşlı popülasyonda bildirilmiştir. Tüm diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8.).

### Fotosensitivite

SİPROZONE'un formülünde yer alan siprofloksasinin ışık duyarlılığı reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle siprofloksasin alan hastalar doğrudan gün ışığına veya UV ışığına maruz bırakılmamalı ve ışık duyarlılığı reaksiyonları (güneş yanığına benzer cilt reaksiyonları) ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

### Sitokrom P450

Siprofloksasin, CYP 450 1A2 enzimlerinin orta derecede kuvvetli bir inhibitörü olarak bilinmektedir. Aynı enzimatik yolu kullanarak metabolize olan diğer tedavi edici ürünlerle (ör. teofilin, metilksantinler, kafein, duloksetin, klozapin, ropinirol) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Tizanidinin SİPROZONE'un içerisinde bulunan siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Metabolik klerenslerinin siprofloksasin tarafından inhibisyonuna bağı olarak artan plazma konsantrasyonları ile ilişkili ilaç spesifik yan etkiler gözlenebilir (bkz. bölüm 4.5.). Siprofloksasin ile birlikte bu ilaçları alan hastalar klinik olarak doz aşımı belirtilerine karşı yakından izlenmelidir. Serum konsantrasyonlarının (örn. teofilin) tespit edilmesi gerekebilir (bkz. bölüm 4.5.).

#### Metotreksat

SİPROZONE'un içerisinde bulunan siprofloksasinin metotreksat ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5.).

#### Direnç

SİPROZONE'un içerisinde bulunan siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşık süper enfeksiyonla birlikte veya süper enfeksiyon olmaksızın siprofloksasine direnç gösteren bakteriler izole edilebilir. Uzun süreli tedaviler sırasında ve hastane enfeksiyonları ve/veya *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar tedavi edilirken siprofloksasine dirençli bakteriler açısından özel bir seçim riski bulunabilir.

#### Renal ve üriner sistem

SİPROZONE'un içerisinde bulunan siprofloksasin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Siprofloksasin alan hastalarda sıvı alımı iyi düzenlenmelidir ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

#### Böbrek fonksiyonunda bozukluk

SİPROZONE, büyük oranda böbreklerden atıldığından, siprofloksasin birikiminden dolayı advers ilaç reaksiyonlarında bir artıştan kaçınmak için böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. bölüm 4.2.).

Yaşlı hastalarda renal fonksiyon azaldığı için doz ayarlamasına dikkat edilmelidir. Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu birlikte olduğunda doz azaltılmasına dikkat edilmelidir.

#### Hepatobilier sistem

Siprofloksasinle hepatik nekroz ve yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Karaciğer hastalığının herhangi bir belirti ve bulgusunun (anoreksi, sarılık, idrarda koyulaşma, kaşıntı veya hassas abdomen) bulunması durumunda, tedavi kesilmelidir.

#### Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği bulunan hastalarda SİPROZONE'un içerisinde bulunan siprofloksasin ile hemolitik reaksiyonlar bildirilmiştir. Potansiyel faydasının olası riske ağır bastığı düşünülmedikçe, bu hastalarda siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır. Bu durumda, olasılıkla gerçekleşebilecek hemoliz durumu izlenmelidir.

### Testlerle etkileşim

SİPROZONE'un içerisinde bulunan siprofloksasinin *in vitro* potansi mikobakteriyel üremeyi baskılayarak *Mycobacterium spp.* kültür testiyle etkileşebilir ve siprofloksasin kullanan hastalardan alınan örneklerde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

Uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte kullanıldığında uzun QT sendromu veya Torsades de Pointes oluşma riskini arttırabilir. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

### **Ornidazol**

Merkezi sinir sistemi hastalığı (örn. epilepsi veya multipl skleroz) olan hastalarda ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Diğer ilaçların etkisi artabilir veya azalabilir.

SİPROZONE'un her dozu 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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

### **Siprofloksasin**

#### QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

SİPROZONE'un etkin maddelerinden biri olan siprofloksasin QT intervali üzerinde ilave etki oluşturabileceğinden, sınıf IA ya da III antiaritmiklerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

#### Şelasyon kompleksi formülasyonları

Oral yolla siprofloksasin ile birlikte demir, sukralfat veya antasitler ve kuvvetli tamponlanmış ilaçlar (antiretroviral ilaçlar) ile magnezyum, alüminyum veya kalsiyum içeren tedavi edici ürünler ve sevelamer, lanthanum karbonat gibi polimerik fosfat bağlayıcılar alındığında siprofloksasin absorpsiyonu azalır. Birlikte kullanımı gerektiğinde siprofloksasin diğer ilaçlardan 1-2 saat önce veya en az 4 saat sonra verilmelidir.

Bu sınırlama H<sub>2</sub> reseptör blokörü sınıfı antasit ilaçlar için geçerli değildir.

#### Gıda ve süt ürünleri

Siprofloksasin ile süt ürünleri veya mineral katkılı içeceklerin (örn: süt, yoğurt, kalsiyum destekli portakal suyu) aynı anda kullanılması, siprofloksasinin absorpsiyonunu azaltabilir.

Bu yüzden, SİPROZONE'un bu şekilde kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, öğün sırasında alınan kalsiyum, siprofloksasinin absorpsiyonunu anlamlı derecede etkilemez.

#### Probenesid

Probenesid, siprofloksasinin renal atılımını engeller. Probenesid içeren tedavi edici ürünlerle birlikte kullanımı siprofloksasinin serum konsantrasyonunun yükselmesine yol açar

### Metoklopramid

Metoklopramid, siprofloksasinin absorpsiyonunu hızlandırır ve doruk kan düzeyine daha kısa sürede ulaşmasına neden olur. Ancak siprofloksasinin biyoyararlanımı üzerine etkisi yoktur.

### Omeprazol

Siprofloksasinin omeprazol içeren tedavi edici ürünlerle birlikte uygulanması, siprofloksasinin Cmaks ve EAA değerlerinde hafif bir düşüşe yol açabilir.

### Tizanidin

Sağlıklı bireylerde yapılan bir klinik çalışmada, tizanidin serum konsantrasyonlarında siprofloksasin ile birlikte verildiğinde bir artış görülmüştür. (Cmaks artışı: 7 kat, aralık: 4-21 kat, EAA artışı:10 kat, aralık: 6-24 kat). Artan serum konsantrasyonlarına bağlı hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır. Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, siprofloksasinle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3.).

### Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin birlikte uygulanmaları serum teofilin düzeyinde arzu edilmeyen artışa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait yan etkiler ortaya çıkabilir ve nadiren bu etkiler hayati veya öldürücü olabilir. Eğer iki tedavi edici ürünün birlikte kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

### Diğer ksantin türevleri

Siprofloksasin ve kafein ya da pentoksifilin (okspentifilin) içeren ürünler eşzamanlı kullanıldığında, söz konusu ksantin türevlerinin serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir.

### Metotreksat

Siprofloksasin ile metotreksatın aynı anda uygulanması, metotreksatın renal tübüllerden transportunu inhibe ederek metotreksatın plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu metotreksat ile bağlantılı toksik reaksiyonların riskini arttırabilir. Bu nedenle, metotreksat ile siprofloksasinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4.).

### Fenitoin

Siprofloksasin ve fenitoinin aynı anda uygulanması fenitoinin serum seviyelerinde artış veya azalmayla sonuçlanabilir ve dolayısıyla ilaç seviyelerinin izlenmesi önerilir.

### NSAİİ (Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar)

Hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda kinolonların (giraz inhibitörleri) ve bazı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (asetilsalisilik asit hariç) kombine kullanımının konvülsiyonları tetiklediği görülmüştür.

### Siklosporin

Eş zamanlı siprofloksasin ve siklosporin içeren tedavi edici ürünler verildiğinde serum kreatinin düzeyinde geçici yükselme gözlenmiştir. Bu nedenle bu hastaların serum kreatinin düzeyleri haftada iki kere kontrol edilmelidir.

### Vitamin K antagonistleri

Siprofloksasinin bir vitamin K antagonistiyle eşzamanlı uygulaması, bu ilaçların antikoagülan etkilerini artırabilir. Söz konusu risk altta yatan enfeksiyona, hastanın yaş ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir dolayısıyla siprofloksasinin INR (uluslararası normalize edilmiş oran) artışına katkısını belirlemek güçtür. Siprofloksasinin bir vitamin K antagonistiyle (ör, varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

### Oral antidiyabetik ajanlar

Özel vakalarda siprofloksasin ile glibenklamid ve glimepirid gibi oral antidiyabetik ajanların birlikte kullanımı, oral antidiyabetik ajanların etkisini (hipoglisemi) arttırabilir.

### Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP 450 1A2 izozim inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımının, duloksetinin EAA ve Cmaks değerlerinde artışa yol açabileceğini göstermiştir. Siprofloksasin ile olası bir etkileşime ait hiçbir klinik veri olmamasına rağmen, eş zamanlı kullanımda benzer etkiler beklenebilir (bkz. bölüm 4.4.).

### Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere bir CYP450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eşzamanlı kullanımı ropinirolün Cmaks ve EAA değerlerinde sırasıyla % 60 ve % 84'lük artışa neden olunmuştur. Siprofloksasinle eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili yan etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

### Lidokain

Sağlıklı gönüllülerde lidokain içeren tedavi edici ürünlerin CYP450 1A2 izozimi inhibitörü olan siprofloksasin ile eşzamanlı kullanımının, intravenöz lidokain klerensini % 22 azalttığı gösterilmiştir. Lidokain tedavisi iyi tolere edilmesine karşı, vaka raporlarında eşzamanlı uygulamada ortaya çıkabilecek siprofloksasin ile ilişkili muhtemel yan etkiler bildirilmektedir.

### Klozapin

250 mg siprofloksasinin 7 gün süreyle klozapinle eşzamanlı uygulamasını takiben, klozapin ve N-desmetilklozapin serum konsantrasyonları sırasıyla % 29 ve % 31 oranlarında artmıştır. Siprofloksasinle eşzamanlı kullanım sırasında ya da hemen sonrasında klinik sürveyans ve uygun klozapin doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

### Sildenafil

Sildenafilin Cmaks ve EAA değerleri sağlıklı bireylerde, 500 mg siprofloksasinle eşzamanlı uygulanan 50 mg'lık oral dozu takiben yaklaşık iki kat artmıştır. Dolayısıyla siprofloksasinin sildenafille birlikte reğete edildiği durumda riskler ve yararlar göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Ornidazol**

Ornidazol kullanırken ve ilaç kesildikten sonra en az 3 gün boyunca alkol alınmamalıdır.

Ornidazol kumarin-tipi oral antikoagülanların etkisini potansiyalize eder. Antikoagülanın dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır.

Simetidin (antihistaminik), fenitoin ve fenobarbital gibi antiepileptik ilaçlar ve lityum ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Ornidazol vekuronyum bromürün kas gevşetici etkisini uzatır.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki hastaların bu ürünü kullanmaları tavsiye edilmemektedir. Bu popülasyona ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

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

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Siprofloksasinin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Önlem olarak, uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılması önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

##### *Siprofloksasin*

Siprofloksasinin gebe kadınlardaki güvenliliği belirlenmediğinden ve hayvan çalışmaları temelinde ilacın immatür fetal organizmada artiküler kıkırdak üzerinde hasar oluşturabilmesi muhtemel olduğundan (bkz. bölüm 5.3.), siprofloksasin gebe kadınlara reğete edilmemelidir.

##### *Ornidazol*

Değişik türlerde yapılan yaygın çalışmalarda ilaç herhangi bir teratojenik veya fetotoksik etki göstermemiştir. Bununla beraber gebe kadınlarda kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Genel bir prensip olarak ornidazol, gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalı ve gebeliğin erken safhasında gerekli olmadıkça verilmemelidir.

SİPROZONE gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

### *Siprofloksasin*

Siprofloksasin anne sütüne itrah edilir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin emzirme sırasında kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.3.).

### *Ornidazol*

Ornidazolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ornidazolün süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır.

SİPROZONE emziren annelerde kullanılmamalıdır.

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

### *Siprofloksasin*

#### *Sıçanlarda fertilite çalışmaları:*

Fertilite, yavrunun uterus içi ve doğum sonrası gelişimi ve F1 neslinin fertilitesi siprofloksasin ile etkilenmemiştir.

#### *Embriyotoksisite çalışmaları:*

Siprofloksasinin embriyotoksik ve teratojen etkisi bulunmamıştır.

#### *Sıçanlarda doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim:*

Hayvanların doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimine etkisi olmadığı görülmüştür. Büyüme sürecinin sonunda yapılan histolojik araştırmalar yavrunun artiküler hasara uğradığına dair açık bir işaret göstermemiştir.

### *Ornidazol*

Ornidazol, erkek farelerde 400 mg/kg/gün gibi yüksek dozda uygulandığında, düşük sperm hızı bakımından epididimal sperm motilitesini inhibe ederek infertilite meydana getirmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır.

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

### *Siprofloksasin*

Siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar, SSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastanın araba ya da araç kullanma beceresinde azalmaya neden olabilir (bkz. bölüm 4.8.). Bu durum özellikle alkolle birlikte alındığında görülür.

### *Ornidazol*

Ornidazol alan hastalarda uyku hali, baş dönmesi, tremor, rijidite, koordinasyon bozuklukları, nöbet, vertigo veya geçici bilinç kaybı görülebilir. Eğer bu etkiler meydana gelirse araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren işleri etkileyebilir.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

### *Siprofloksasin*

Siprofloksasin (oral, parenteral) ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalara dayanan advers ilaç reaksiyonları, sıklık bakımından CIOMS III kategorilerine göre listelenmiştir (toplam n= 51721, veri kilitleme noktası: 15 Mayıs 2005).

Siprofloksasin kullanımında bildirilen ADR sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); 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).

Yalnızca pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanımlanan ve sıklığı kestirilemeyen ADR'ler "bilinmeyen" başlığı altında belirtilmiştir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Mikotik süper enfeksiyonlar

Seyrek: Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümle sonuçlanabilen)

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Eozinofili

Seyrek: Lökopeni (granülositopeni), anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi

Çok seyrek: Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit eden)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden), serum hastalığı benzeri reaksiyon

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

Seyrek: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı), halüsinasyon

Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları

Seyrek: Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler (status epileptikus dahil), vertigo

Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi, intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri), yürüme güçlüğü

Bilinmeyen: Periferal nöropati ve polinöropati

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görsel bozukluk (diplopi)

Çok seyrek: Görsel renk bozuklukları

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: Kulak çınlaması, işitme kaybı, işitme azalması

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Taşikardi

Bilinmeyen: QT uzaması, ventriküler aritmi, torsades de pointes\*.

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop

Çok seyrek: Vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Seyrek: Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği, kusma

Çok seyrek: Pankreatit

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı

Seyrek: Hepatik yetmezlik, sarılık, hepatit (infektif olmayan)

Çok seyrek: Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir)

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

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Işık duyarlılığı reaksiyonları, spesifik olmayan veziküller

Çok seyrek: Peteşi, eritema multiforme minör, eritema nodosum, Stevens-Johnson sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)

Bilinmiyor: Akut genel ekzantematöz püstüloz (AGEP)

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

Yaygın olmayan: Artralji (eklem ağrısı), kas-iskelet ağrısı

Seyrek: Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), myastenia gravis belirtilerinin alevlenmesi

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

Yaygın olmayan: Renal bozukluk

Seyrek: Hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit, renal yetmezlik

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

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş, yorgunluk (asteni)

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

Seyrek: Amilaz artışı

Bilinmiyor: INR (International normalized ratio) artışı (Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda)

Aşağıdaki istenmeyen yan etkiler intravenöz veya ardışık (intravenöz tedaviden sonra oral tedavi) tedavi uygulanan hasta alt gruplarında daha yüksek bir sıklık kategorisine girmektedir.

\* Bu reaksiyonlar, pazarlama sonrası çalışmalardan ve genelde QT uzaması risk faktörü olan hastalardan elde edilen advers reaksiyonlardır (bkz. bölüm 4.4.).

**Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, intravenöz ya da sıralı (intravenöz ile oral) tedavi uygulanan hasta alt gruplarında daha yüksek bir sıklık kategorisine sahiptir.**

Yaygın	Kusma, transaminazlarda geçici artış, döküntü
Yaygın olmayan	Trombositopeni, trombositemi, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, parestezi ve disestezi, hipoestezi, nöbetler, vertigo, görme bozuklukları, işitme kaybı, taşikardi, vazodilatasyon, hipotansiyon, geçici hepatik yetmezlik, sarılık, renal yetmezlik, ödem
Seyrek	Pansitopeni, kemik iliği depresyonu, anaflaktik şok, psikotik reaksiyonlar, migren, koku alma bozuklukları, işitme azalması, vaskülit, pankreatit, karaciğer nekrozu, peteşi, tendon yırtılması

### *Ornidazol*

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**

Seyrek: Lökopeni

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Uyku hali, baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, rijidite, koordinasyon bozuklukları, nöbet, yorgunluk, vertigo, geçici bilinç kaybı ve duyuşal veya karışık periferel nöropati

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, ishal, epigastrik rahatsızlık, ağız kuruluğu ve iştahsızlık.

Seyrek: Tat alma bozukluğu

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Sarılık, anormal karaciğer fonksiyon testleri

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

Seyrek: Kaşıntı ve cilt reaksiyonları

### **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**

### *Siprofloksasin*

Bazı durumlarda akut, aşırı doz belirtisi olarak reversibl renal toksisite bildirilmiştir.

Doz aşımındaki semptomlar baş dönmesi, tremor, baş ağrısı, yorgunluk, nöbetler, halüsinasyonlar, konfüzyon, abdominal rahatsızlık, renal ve hepatik bozukluğun yanı sıra kristalüri ve hematüriden oluşur. Geri döndürülebilir renal toksisite bildirilmiştir.

Bu nedenle rutin acil önlemlerin dışında renal fonksiyonun izlenmesi ve siprofloksasin absorpsiyonunun azalması için  $Mg^{2+}$  veya  $Ca^{2+}$  içeren antasitlerin verilmesi önerilir. Hemodiyaliz veya peritonyal diyaliz ile sadece az miktarda (< % 10) siprofloksasin uzaklaştırılabilir.

### *Ornidazol*

Doz aşımında istenmeyen etkiler başlığı altında belirtilen semptomlar, daha şiddetli olarak meydana gelir.

Ornidazol'un spesifik bir antidotu yoktur. Kramp durumunda, diazepam verilmesi tavsiye edilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antibakteriyel kombinasyonları  
ATC kodu: J01RA12

#### *Siprofloksasin*

Siprofloksasin sentetik, geniş spektrumlu bir kinolon antibakteriyel ajandır.

#### **Etki Mekanizması**

Siprofloksasin, çok çeşitli gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmalara karşı *in vitro* etkinliğe sahiptir. Siprofloksasinin bakterisid özelliği, bakteriyel DNA replikasyonu, transkripsiyonu, onarımı ve rekombinasyonu için gerekli enzimler olan tip II topoizomerez (topoizomerez IV ve DNA giraz) enzimlerinin inhibisyonunu içermektedir.

#### **Direnç Mekanizması**

*In vitro* siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla bakteriyel topoizomerezlar ve DNA girazdaki hedef alan mutasyonlarına bağlıdır. Tekli mutasyonlar klinik dirençten çok duyarlılıkta azalmaya neden olabilir, ancak çoklu mutasyonlar genellikle klinik siprofloksasin direnci ve kinolon sınıfı arasında çapraz dirençle sonuçlanabilir.

Geçirgenlik bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*'da yaygındır) ve efflux mekanizmaları gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir. Qnr geni tarafından kodlanmış plazmid-aracılı direnç bildirilmiştir. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri etkisiz kılan direnç mekanizmaları siprofloksasinin antibakteriyel etkinliğini engellemeyebilirler, siprofloksasin ve diğer bir antimikrobiyal sınıf arasında bilinen bir çapraz direnç yoktur. Bu ilaçlara dirençli organizmalar, siprofloksasine duyarlı olabilir.

Minimal bakterisid konsantrasyonu (MBK), minimal inhibitör konsantrasyonunu (MİK) genellikle 2 faktörden daha fazla geçmez.

#### **Siprofloksasine *in vitro* Duyarlılık**

Kazanılan direncin prevalansı, coğrafi olarak ve zamanla değişebilmektedir, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde, belirli türler için dirence ait lokal bilgiler istenir. Gerektiği takdirde, ajanın en azından bazı enfeksiyon türleri için kullanımının sorgulandığı, direncin yerel prevalansının arttığı durumlarda, uzmanlardan görüş istenebilir.

Aşağıda sıralanan bakteri cins ve türlerinin *in vitro* koşullarda siprofloksasine yaygın biçimde duyarlı olduğu gösterilmiştir:

#### **Aerobik Gram-pozitif Mikroorganizmalar**

*Bacillus anthracis* (1)

### **Aerobik Gram-negatif Mikroorganizmalar**

*Aeromonas spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducrevi*

*Haemophilus influenzae\**

*Legionella spp.*

*Moraxella catarrhalis\**

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella spp.*

*Salmonella spp.\**

*Shigella spp.\**

*Vibrio spp.*

*Yersinia pestis*

### **Anaerobik Mikroorganizmalar**

*Mobiluncus*

### **Diğer Mikroorganizmalar**

*Chlamydia trachomatis \*\**

*Chlamydia pneumoniae \*\**

*Mycoplasma hominis \*\**

*Mycoplasma pneumoniae \*\**

### **Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler**

#### **Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar**

*Enterococcus faecalis \*\**

*Staphylococcus spp.\* (2)*

#### **Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar**

*Acinetobacter baumannii+*

*Burkholderia cepacia+\**

*Campylobacter spp. +\**

*Citrobacter freundii\**

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae\**

*Escherichia coli\**

*Klebsiella oxytoca*

*Serratia marcescens\**

*Klebsiella pneumoniae\**

*Morganella morganii\**

*Neisseria gonorrhoeae\**

*Proteus mirabilis\**

*Proteus vulgaris\**

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa\**

*Pseudomonas fluorescens*

#### **Anaerobik mikroorganizmalar**

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

**Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğaları gereği siprofloksasine dirençli kabul edilir:**

#### **Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar**

*Actinomyces*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

## Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Stenotrophomonas maltophilia*

## Anaerobik mikroorganizmalar

Yukarıda listelenenler dışında

## Diğer mikroorganizmalar

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

\* Duyarlı izolatlar için onaylı klinik koşullarda klinik etkililik kanıtlanmıştır

\*\* Edinilmiş direnç mekanizması yokluğunda doğal ara duyarlılık

+ Bir veya daha fazla AB ülkesinde direnç oranı  $\geq$  % 50

(1): *Bacillus anthracis* sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyonlarında çalışmalar gerçekleştirilmiştir; bu çalışmalarda maruziyetten kısa süre sonra başlanan antibiyotiklerin, tedavi infektif doz altında organizmadaki sporların sayısını düşürmek amacıyla yapılmışsa hastalığın meydana gelmesini önlediği ortaya çıkmıştır. İnsan gönüllülerde önerilen kullanım esas olarak in vitro duyarlılığa ve sınırlı insan verileri ile birlikte deneysel hayvan verilerine dayanmaktadır. Yetişkinlerde 500 mg dozda günde iki oral siprofloksasin ile iki aylık tedavi süresi insanlarda antraks enfeksiyonunun önlenmesi için etkili doz olarak kabul edilmiştir.

Tedaviyi uygulayan doktor antraks tedavisi bakımından ulusal ve/veya uluslararası konsensüs belgelerine başvurmalıdır.

(2): Metisiline dirençli *S. aureus* çok yaygın olarak florokinolonlara eş direnç gösterir.

Metisiline direnç oranı tüm stafilokok türler arasında % 20 - % 50 civarındadır ve genellikle nozokomiyal izolatlarda daha yüksektir.

## EUCAST tavsiyeleri

Mikroorganizmalar	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	Duyarlı $\leq$ 0.5 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> türleri	Duyarlı $\leq$ 0.5 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> türleri	Duyarlı $\leq$ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> türleri <sup>1</sup>	Duyarlı $\leq$ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ve <i>Moraxella catarrhalis</i>	Duyarlı $\leq$ 0.5 mg/L	Dirençli > 0.5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Duyarlı $\leq$ 0.03 mg/L	Dirençli > 0.06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	Duyarlı $\leq$ 0.03 mg/L	Dirençli > 0.06 mg/L
Türle ilgili olmayan kırılma noktaları*	Duyarlı $\leq$ 0.5 mg/L	Dirençli > 1 mg/L

<sup>1</sup> *Staphylococcus* türleri - yüksek dozda tedavi ile ilgili siprofloksasin için duyarlılık sınırları.

\* Genelde FK/FD verilerine dayanarak türle ilgili olmayan kırılma noktaları tespit edilmiştir ve bunlar spesifik türlerin MIC dağılımlarından bağımsızdır. Bunlar sadece bu türler için kullanılır.

## Siprofloksasin endikasyonları

### Yetişkinler:

- Gram-negatif bakterilere bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri
- Kistik fibröz veya bronşektazide bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Pnömoni
- Kronik süperatif otitis media
- Özellikle Gram-negatif bakterilere bağlı olduğunda kronik sinüzitin akut alevlenmeleri
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Genital sistem enfeksiyonları
- Duyarlı *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı gonokokal üretrit ve servisit
- Duyarlı *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı olgular dahil epididimo-orşit
- Duyarlı *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı olgular dahil pelvik inflamatuvar hastalık
- Gastrointestinal kanal enfeksiyonları (örn. seyahat diyaresi)
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Gram-negatif bakterilerden ileri gelen deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Malign otitis externa
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- *Neisseria meningitidis*'e bağlı invaziv enfeksiyonların 18 yaş üzeri profilaksisi
- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi)

Siprofloksasin, bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen nötropenik ateşi olan hastaların tedavisinde de kombinasyon içinde kullanılabilir.

### Çocuklar ve ergenler:

- *Pseudomonas aeruginosa*'dan ileri gelen kistik fibrözde bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Komplike idrar yolları enfeksiyonları ve piyelonefrit, etken hassasiyeti gösterilmesi durumunda diğer alternatifler uygun olmadığında,
- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi)

Siprofloksasin, gerekli görülmesi halinde çocuklarda ve ergenlerde görülen şiddetli enfeksiyonların tedavisi için diğer ajanların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir.

Tedavi, sadece çocuklarda ve ergenlerde kistik fibröz ve/veya şiddetli enfeksiyon tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

## Ornidazol

Ornidazol, *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*) ve aynı zamanda *Bacteroides* ve *Clostridium* türleri, *Fusobacterium* türleri gibi belirli anaerobik bakteriler ve anaerob koklara karşı etkilidir.

### Ornidazol endikasyonları:

Ornidazol, aşağıda belirtilen durumlarda endikedir:

- Trikomoniasis: Kadınlarda ve erkeklerde *Trichomonas vaginalis*'e bağılı genitoüriner enfeksiyonlar,
- Amebiasis: Amipli dizanteri dahil, *Entamoeba histolytica*'nın neden olduğu tüm intestinal enfeksiyonlar. Özellikle amebik karaciğer apsesi olmak üzere, amebiasis'in tüm ekstraintestinal formları.
- Giardiasis (lambliasis)

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Siprofloksasin

### Emilim

250 mg, 500 mg ve 750 mg siprofloksasin tabletlerin tek dozlarının oral uygulamasının ardından siprofloksasin, çoğunlukla ince bağırsaktan olmak üzere hızlı ve geniş ölçüde emilir ve maksimum serum konsantrasyonlarına 1-2 saat sonra ulaşır.

100-750 mg'lık tek dozlar, 0.56 ve 3.7 mg/L arasında doza bağılı bir maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) sağlar. Serum konsantrasyonu, 1000 mg'a kadarki dozlarda orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanım, yaklaşık % 70-80'dir.

12 saatte bir verilen 500 mg'lık oral dozun, 12 saatte bir 60 dakika boyunca verilen 400 mg siprofloksasinin intravenöz infüzyonu ile sağlanana eşdeğer bir serum konsantrasyon/zaman eğrisi altındaki alan (EAA) düzeyi sağladığı gösterilmiştir.

### Dağılım

Siprofloksasinin protein bağlama düzeyi düşüktür (% 20-30). Siprofloksasin, plazmada genelde iyonize olmamış formda bulunur ve 2-3 L/kg vücut ağırlığı şeklinde büyük bir kararlı durum dağılım hacmine sahiptir. Siprofloksasin akciğer (epitel sıvısı, alveolar makrofajlar, biyopsi dokusu), sinüs, iltihaplı lezyonlar (kantarid kaynaklı kabarcık sıvısı) ve ürogenital sistem (ürin, prostat, endometrium) gibi çeşitli dokularda yüksek konsantrasyona ulaşır; burada toplam konsantrasyon plazma konsantrasyonunu aşmaktadır.

### Biyotransformasyon

Desetilensiprofiloksasin (M1), sülfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olarak tanımlanan dört metabolit düşük konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu metabolitler, ana bileşikten daha düşük derecede olmakla birlikte *in vitro* antimikrobiyal aktivite gösterir.

Siprofloksasinin, CYP 450 1A2 izoenzimlerinin orta dereceli bir inhibitörü olduğu bilinmektedir.

### Eliminasyon

Siprofloksasin, büyük oranda böbreklerden ve daha az oranda da feçes ile atılır. Böbrek fonksiyonları normal gönüllülerde serum eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4-7 saattir.

<b>Siprofloksasinin atılımı (dozun %'si)</b>		
	<b>Oral uygulama</b>	
	<b>İdrar</b>	<b>Feçes</b>
Siprofloksasin	44.7	25.0
Metabolitler (M1-M4)	11.3	7.5

Renal klirens, 180-300 mL/kg/saat arasında ve toplam vücut klirensi de 480-600 mL/kg/saat arasındadır. Siprofloksasin, hem glomerüler filtrasyona hem de tübüler sekresyona uğrar. Böbrek fonksiyonlarındaki şiddetli bozulma, siprofloksasinin yarılanma ömrünün 12 saate kadar çıkmasına yol açar.

Siprofloksasinin renal olmayan klirensi genelde aktif trans-bağırsak ve metabolizma yoluyla gerçekleşir. Dozun % 1'i biliyer yolla atılır. Siprofloksasin safrada yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

**Pediyatrik hastalar**

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada  $C_{maks}$  ve EAA değerinin yaşa bağlı olmadığı görülmüştür (bir yaş üzerinde). Birden fazla dozlamadan (günde üç kez 10 mg/kg) ardından  $C_{maks}$  ve EAA değerinde belirgin bir artış gözlenmemiştir.

Şiddetli sepsis görülen 10 çocukta, 1 yaşından küçüklerde 10 mg/kg'ın 1 saat intravenöz infüzyonundan sonra  $C_{maks}$  değeri 6.1 mg/mL (aralık 4.6-8.3 mg/L) olurken 1-5 yaş arası çocuklarda bu değer 7.2 mg/L (aralık 4.7-11.8 mg/L) olmuştur. EAA değerleri ise, ilgili yaş gruplarında 17.4 mg\*saat/L (aralık 11.8-32.0 mg\*saat/L) ve 16.5 mg\*saat/L (aralık 11.0- 23.8 mg\*saat/L) olmuştur.

Bu değerler, terapötik dozlarda yetişkinler için bildirilen aralık içerisindedir. Çeşitli enfeksiyonların izlendiği pediyatrik hastaların popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, çocuklarda öngörülen ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı % 50-80 arasındadır.

**Ornidazol**

Genel özellikler

**Emilim:**

Oral uygulamadan sonra ornidazol hızla emilir. Ortalama absorpsiyonu % 90'dır. 3 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

**Dağılım:**

Ornidazolün plazma proteinlerine bağlanma oranı % 13'tür. Ornidazol serebrospinal sıvıya, vücut sıvılarına ve dokulara etkili konsantrasyonlarda geçer. Farklı endikasyonlara göre plazma konsantrasyonlarının (6-36 mg/L) optimal aralıktadır. Sağlıklı gönüllülerde her 12

saatte bir 500 mg veya 1000 mg'lık dozun tekrarlanarak uygulaması sonrası, birikme faktörü 1.5-2.5 olarak hesaplanmıştır.

### **Biyotransformasyon:**

Ornidazol karaciğerde başlıca 2-hidroksimetil ve -hidroksimetil metabolitlerine metabolize olur. Değişmeyen ornidazole göre, her iki ana metabolit *Trichomonas vaginalis* ve anaerobik bakterilere karşı daha az etkilidir.

### **Eliminasyon:**

Yarı ömrü yaklaşık 13 saattir. Alınan tek dozun, % 85'i ilk 5 gün içinde çoğu metabolize olarak atılır. Dozun % 4'ü değişmeyen bileşik olarak idrarla atılmaktadır.

### **Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:**

Ornidazol, doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda sağlıklı bireylere göre eliminasyon yarı ömrü daha uzun (22'ye 14 saat) ve klerens daha düşüktür (35'e 51 mL/dakika). Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz aralığı iki kat fazla olmalıdır.

#### Böbrek yetmezliği:

Ornidazol farmakokinetiği böbrek yetmezliğinde değişmez. Dolayısıyla böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Ornidazol hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılır. Eğer günlük doz 2 g/gün ise ilave bir doz olarak 500 mg ornidazol uygulanmalıdır veya günlük doz 1 g/gün ise 250 mg ornidazol ilave bir doz olarak hemodiyalize başlamadan önce uygulanmalıdır.

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

#### *Siprofloksasin*

Klinik olmayan veriler, tek doz toksisitesi, tekrarlı doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesiyle ilgili geleneksel çalışmalar zemininde insanlar için hiçbir özel risk ortaya çıkarmamıştır. Bir dizi diğer kinolonda olduğu gibi siprofloksasin klinik olarak ilişkili maruziyet seviyelerinde hayvanlarda fototoksiktir. Fotomutajenisite / fotokarsinojenisite verileri in vitro ve hayvan deneylerinde siprofloksasinin zayıf fotomutajenik veya fototümörijenik etkisini göstermiştir. Bu etki diğer giraz inhibitörlerinin etkisiyle karşılaştırılabilir düzeydedir.

#### **Artiküler tolerabilite:**

Diğer giraz inhibitörleri için bildirildiği gibi, siprofloksasin olgunlaşmamış hayvanlarda yüksek ağırlık kaldıran büyük eklemlerde hasara neden olur. Kıkırdak hasarının derecesi yaş, tür ve doza göre değişiklik gösterir; bu hasar eklemler üzerindeki ağırlığı alarak azaltılabilir. Olgun hayvanlarla (sıçan, köpek) yapılan çalışmalar kıkırdak lezyonlarına ait kanıt ortaya çıkarmamıştır. Genç beagle köpekleriyle yapılan bir çalışmada, siprofloksasin iki haftalık

tedavinin ardından terapötik dozlarda şiddetli artiküler değişikliklere neden olmuştur ve bu değişiklikler 5 ay sonra hala gözlenebilmektedir.

*Ornidazol*

Geçerli değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Mikrokristalin selüloz  
Kroskarmelloz sodyum  
Povidon K-30  
Mısır nişastası  
Kolloidal anhidrus silika  
Magnezyum stearat  
Hidroksipropil selüloz  
Hidroksipropil metil selüloz  
Titanyum dioksit  
Sarı demir oksit  
Kırmızı demir oksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

Karton kutuda, 20 ve 30 tabletlik PVC/Al blister ambalajlarda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

### **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**

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**

2016/273

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

İlk ruhsat tarihi: 13.04.2016  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**