

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANSET 250 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir film kaplı tablet 250 mg siprofloksasin eşdeğeri 291.5 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Sarımsak beyaz renkli, yuvarlak, çentiksiz, film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Yetişkinler

- Siprofloksasine duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar
- Solunum yolu enfeksiyonları

*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* ve *Staphylococcus*'ların neden olduğu pnömonilerin tedavisinde endikedir.

Özellikle *Pseudomonas* dahil gram negatif organizmaların ya da *Stafilokokların* neden olduğu orta kulak enfeksiyonları (otitis media) ve paranazal sinüslerin enfeksiyonlarında (sinüzit) endikedir.

- Göz enfeksiyonlarında (bakteriyel endoftalmitis tedavisi ve profilaksisinde)
- Böbrek ve/veya idrar yolları enfeksiyonlarında
- Adneksit, gonore, prostatit dahil genital organların enfeksiyonlarında
- Gastrointestinal sistem, safra yolları enfeksiyonları, peritonit gibi karın boşluğu enfeksiyonlarında
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında
- Kemik ve eklem enfeksiyonlarında
- Septisemide
- İmmün sistemi zayıflamış hastaların enfeksiyonlarında (örneğin immünosupresiflerle tedavi gören veya nötropenik hastalarda) veya enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaktik olarak.
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların selektif intestinal dekontaminasyonunda.
- *Neisseria meningitidis*' e bağlı invaziv enfeksiyonların profilaksisi.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımlarına ilişkin güncel resmi yönergeler dikkate alınmalıdır.

## Çocuklar

Siprofloksasin 1-17 yaş aralığındaki çocuklarda ve adolesanlarda, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefritin 2. ve 3. basamak tedavisinde kullanılabilir. Siprofloksasinin komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefriti olan pediatrik hastalardaki kullanımı, antimikrobiyal duyarlılık verilerine göre sadece siprofloksasine duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ile kısıtlanmalıdır.

Siprofloksasin çocuklarda, kistik fibrozisin *P.aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinin tedavisinde (klinik çalışmalardaki yaş aralığı: 5-17 yaş) kullanılabilir.

Tedaviye, eklemler ve/veya çevre dokularla ilgili olası istenmeyen etkilerden dolayı, dikkatli bir risk/yarar değerlendirilmesinden sonra başlanmalıdır.

Çocuklardaki klinik çalışmalar sadece yukarıda bahsedilen endikasyonlar için mevcuttur. Diğer endikasyonlar için yeterli veri mevcut değildir.

Yetişkinlerde ve çocuklarda solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon:

Havaya dağılmış *Bacillus anthracis*'e maruz kalmayı takiben, hastalığın ortaya çıkışını azaltmak veya ilerlemesini yavaşlatmak için endikedir.

İnsanda ulaşılan siprofloksasin serum konsantrasyonları, klinik yararın önceden belirlenmesini sağlar ve siprofloksasinin solunum yoluyla geçen şarbonda kullanılmasının temelini oluşturur. (Bakınız: 5.1. "Farmakodinamik Özellikler")

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

### **Pozoloji:**

Hekim tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde, aşağıdaki dozlar tavsiye edilir:

### **Yetişkinler**

<b>Endikasyon</b>	<b>Yetişkinler için günlük ve tek dozlar (250 mg siprofloksasin oral)</b>
Solunum yolu enfeksiyonları (ciddiyetine ve organizmaya göre)	Günde 2 kez 500 mg – 750 mg
Üriner sistem enfeksiyonları -akut, komplike olmayan -kadınlarda sistit (menopoz öncesi) -komplike olan	Günde 2 kez 250 mg – 500 mg Günde 1 kez 500 mg Günde 2 kez 500 mg – 750 mg
Gonore -genital bölge dışında -akut, komplike olmayan	Günde 2 kez 250 mg Günde 1 kez 500 mg
Genital enfeksiyonlar -Komplike olmayan gonore (ekstragenital enfeksiyon alanları da dahil) -Adneksit, prostatit, epididimoorşit	Günde 1 kez 500 mg Günde 2 kez 500 mg – 750 mg
Enfeksiyöz Diyare	Günde 2 kez 500 mg
Diğer enfeksiyonlar (enfeksiyonlara bkz)	Günde 2 kez 500 mg

Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar, Örneğin; - Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar - Kemik ve eklem enfeksiyonları - Septisemi - Peritonit Özellikle <i>Pseudomonas</i> , <i>Stafilokok</i> ve <i>Streptokoklar</i> varlığında	Günde 2 kez 750 mg
Solunum yoluyla geçen ( <i>Bacillus anthracis</i> 'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon	Günde 2 kez 500 mg
<i>Neisseria meningitidis</i> 'e bağlı invaziv enfeksiyonların profilaksisi	Günde 1 kez 500 mg

### Uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi süresi hastalığın ciddiyeti ile klinik ve bakteriyolojik seyrine bağlıdır. Esasen, tedaviye ateşin düşmesi veya klinik semptomların kaybolmasından sonra 3 gün daha devam edilmelidir.

### Ortalama tedavi süreleri:

- Akut komplikasyonsuz gonore ve sistit için 1 gün,
- Böbrek, idrar yolları ve karın içi enfeksiyonlarında 7 güne kadar,
- Savunma mekanizması zayıflamış hastalarda tüm nötropenik dönem boyunca,
- Osteomyelitte maksimum 2 ay,
- Diğer enfeksiyonlarda 7-14 gün.

Streptokok enfeksiyonlarında geç komplikasyon riski nedeniyle tedavi en az 10 gün sürmelidir.

Klamidya enfeksiyonlarında tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.

Solunum yolu ile geçen şarbonun siprofloksasin ile toplam tedavi süresi, 60 gündür.

### Uygulama şekli

Ağız yoluyla uygulanır.

Tabletler bir miktar sıvı ile bütün olarak yutulur.

Yemek zamanlarından bağımsız olarak alınabilir. Aç karnına alındığında etken madde daha hızlı absorbe edilir. Bu durumda, tabletler süt ürünleri ya da mineral takviyesi içeceklerle (örn. süt, yoğurt, kalsiyum takviyeli portakal suyu) birlikte alınmamalıdır. Ancak gıdaların içinde yer alan kalsiyum, siprofloksasin emilimini anlamlı olarak etkilemez.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek/ Karaciğer yetmezliği::**

### Yetişkinler

1. Renal fonksiyon bozukluğu

- 1.1 Kreatinin klerensinin 30-60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> veya serum kreatinin konsantrasyonu 1.4-1.9 mg/100 ml olduğu durumlarda, maksimum günlük doz oral 1000 mg/gün olmalıdır.
- 1.2 Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> ye eşit veya daha az veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2.0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda, maksimum günlük doz oral yolla 500 mg/gün olmalıdır.
2. Renal fonksiyon bozukluğu + hemodiyaliz  
1.2 de belirtilen doz uygulanır. Ancak diyaliz günlerinde, ilaç diyalizden sonra verilmelidir.  
Diyaliz günlerinde diyaliz sonrası 1.2'de belirtilen doz uygulanır.
3. Renal fonksiyon bozukluğu + CAPD  
Oral olarak 1 x 500 mg SANSET Film Tablet veya 2 x 250 mg SANSET Film Tablet verilir.
4. Karaciğer fonksiyon bozukluğu  
Doz ayarlamasına gerek yoktur.
5. Renal ve hepatik bozukluk birlikte:  
Doz ayarlaması 1.1 ve 1.2 deki gibi

### **Çocuklar**

Renal ve/veya hepatik bozukluğu olan çocuklarda doz çalışması yapılmamıştır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

#### **Kistik fibrozis**

5-17 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda, kistik fibrozisin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinin tedavisinde elde edilen klinik ve farmakokinetik veriler, oral yolla günde iki defa 20 mg siprofloksasin/kg vücut ağırlığı dozunda (maksimum günlük doz 1500 mg) kullanımının uygun olduğunu göstermiştir.

5-17 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda, kistik fibrozisin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinin tedavi süresi, 10-14 gündür.

#### **Komplike riner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit**

Komplike riner sistem enfeksiyonları veya piyelonefrit için önerilen doz, 12 saatte bir oral yolla 10-20 mg/kg (maksimum doz 750 mg)'dir.

*E.coli*'den kaynaklanan komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefritte tedavi süresi, 10-21 gündür.

#### **Solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon:**

Yetişkinler: Günde 2 defa 500 mg

*B. anthracis*'e maruz kalındığından şphelenilmesinden veya *Bacillus anthracis*'e maruz kalmanın doğrulanmasından sonra, mümkün olan en kısa sürede siprofloksasin uygulanmasına başlanmalıdır.

Çocuklar ve ergenler:

Günde 2 defa 15 mg/kg'lık oral doz uygulanır. Bir defada uygulanan maksimum doz 500 mg'ı aşmamalıdır (Maksimum günlük doz 1000 mg'dır).

Solunum yoluyla geçen şarbonun siprofloksasin ile toplam tedavi süresi, 60 gündür.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşı ilerlemiş hastalar hastalığın şiddeti ve kreatinin klerensi göz önüne alınarak mümkün olduğunca düşük dozlar almalıdırlar.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

SANSET, aktif madde siprofloksasin veya diğer kinolon türevi kemoterapötiklere ya da ürünün herhangi bir bileşenine (Bakınız: 6.1 "Yardımcı maddelerin listesi") karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Siprofloksasin ve tizanidinin birlikte kullanılması, serum tizanidin konsantrasyonlarındaki istenmeyen bir artış sonucu, klinik olarak tizanidine bağlı yan etkiler (hipotansiyon, uyku hali, sersemlik) görülebileceğinden kontrendikedir (Bakınız: 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

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

Şiddetli Enfeksiyonlar ve/veya gram pozitif ya da anaerobik bakterilere bağlı şiddetli enfeksiyonlar

Şiddetli enfeksiyonlar, stafilokok enfeksiyonları ve anaerobik bakterilerin söz konusu olduğu enfeksiyonlarla ilişkili olarak, siprofloksasin uygun bir antibakteriyel ajanla birlikte kullanılmalıdır.

*Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları

*Streptococcus pneumoniae*'ye karşı etkililiğinin yetersiz olmasına bağlı olarak Siprofloksasin pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları

Genital sistem enfeksiyonları fluorokinolonlara dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatları tarafından oluşturulabilir. *N. Gonorrhoeae*'ye bağlı olduğu düşünülen ya da bilinen genital sistem enfeksiyonlarında siprofloksasine direnç prevalansı hakkında yerel bilgileri edinmek ve laboratuvar testleri temelinde duyarlılığı doğrulamak önem taşır.

Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit

İdrar yolu enfeksiyonları için siprofloksasin tedavisi diğer tedaviler kullanılamaz olduğunda göz önünde bulundurulmalıdır ve mikrobiyolojik sonuçlara dayalı olmalıdır.

Klinik çalışmalarda 1-17 yaş arası çocuklar ve gençler dahil edilmiştir.

Kistik fibrozisde bronko-pulmoner enfeksiyonlar

Klinik çalışmalarda 5 -17 yaş arası çocuklar ve gençler dahil edilmiştir. 1 yaş ve 5 yaş arası çocukların tedavisinde daha sınırlı deneyim mevcuttur.

Kemik ve eklem enfeksiyonları

Siprofloksasin mikrobiyolojik sonuçlara bağlı olarak diğer antimikrobiyal ajanlar ile kombinasyon şeklinde birlikte kullanılmalıdır.

### Kardiyak bozukluklar

Siprofloksasin QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (Bakınız:4.8 İstenmeyen etkiler). Yaşlı hastalar QT intervali üzerindeki ilaçla ilişkili etkilere genellikle daha duyarlı olabilirler. Siprofloksasinin QT intervalinde uzamaya neden olabilen eş zamanlı ilaçlarla (ör, sınıf IA ya da III antiaritmikler) birlikte ya da torsade de pointes açısından risk taşıyan hastalarda (ör, bilinen QT uzaması, iyileştirilmemiş hipokalemi) kullanımında gerekli önlemler alınmalıdır.

### Çocuklar ve ergenler

Siprofloksasinin çocuklar ve adolesanlardaki kullanımı mevcut resmi kılavuzları izlemelidir. Siprofloksasin tedavisine, sadece çocuklar ve adolesanlarda kistik fibrozis ve/veya ağır enfeksiyonların tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlanmalıdır.

Aynı gruptaki diğer tedavi edici ürünler gibi siprofloksasinin gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğu kistik fibrozis olan 18 yaşından küçük hastalarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili güvenilirlik verilerinin analizinde ilaca bağlı kıkırdak hasarı veya artiküler hasar görülmemiştir.

Pediyatrik hastalarda kistik fibrozisin *P.aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesi (5-17 yaş), *E.coli*'den kaynaklanan komplike üriner sistem enfeksiyonları piyelonefrit (1-17 yaş) ve solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon dışındaki endikasyonlarda çalışma yapılmamıştır. Diğer endikasyonlar için klinik deneyim sınırlıdır.

Risk-yarar değerlendirmesi, siprofloksasinin solunum yoluyla geçen şarbon tedavisi için pediyatrik hastalara uygulanmasının uygun olduğunu göstermektedir. Solunum yoluyla geçen şarbona pediyatrik hastalara uygulanacak doz için, "Pozoloji ve Kullanım Şekli" ve "Farmakodinamik Özellikler-Solunum Yoluyla Geçen Şarbon-İlave Bilgiler" bölümlerine bakınız.

### 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 siprofloksasin 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 psödomembranöz 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

Herhangi bir tendinit belirtisi (örneğin ağrılı şişlik, inflamasyon) durumunda, bir doktora danışılmalı ve antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Etkilenen ekstremitayı 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 aşil tendonu) bildirilmiştir.

Siprofloksasin, kinolon tedavisi ile ilişkili tendon bozukluğu geçmişi olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda ventilator destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınmalıdır.

Santral sinir sistemi (SSS)

Siprofloksasin, epileptik hastalarda daha önce santral sinir sistemi bozukluğu olan (örn. Serebral arterioskleroz, düşük konvülsiyon eşiği, anamnezde konvülsiyon azalmış serebral kan akımı, beyinde strüktürel değişim veya 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 (Bakınız: 4.8 "İstenmeyen etkiler")

SSS reaksiyonları bazı durumlarda ilk siprofloksasin uygulamasından hemen sonra ortaya çıkabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikoz hastanın kendisi için tehlikeli olacak şekilde ilerleyebilir. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve derhal hekim bilgilendirilmelidir.

Cilt

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.

*P. aeruginosa* enfeksiyon tedavisinde kullanımı

*P. aeruginosa* kolayca direnç kazandığından periyodik olarak kültür takibi yapılmalıdır.

Sitokrom P450

Siprofloksasin, CYP 450 1A2 enzimlerinin orta derecede bir inhibitörü olarak bilinmektedir. Aynı enzimatik yolu kullanarak metabolize olan diğer tedavi edici ürünlerle (ör. teofilin, metilksantinler, kafein, duloksetin, klozapin) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Metabolik klerenslerinin siprofloksasin tarafından inhibisyonuna bağlı olarak artan plazma konsantrasyonları ile ilişkili ilaç spesifik yan etkiler gözlenebilir. (Ayrıca, bakınız 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri")

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.

#### Direnç:

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşkar 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 siprofloksasin seçilmesi siprofloksasine dirençli bakteriler açısından farklı bir risk oluşturabilir.

#### Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (bakınız "4.8 İstenmeyen etkiler"). Siprofloksasin alan hastalarda sıvı alımı düzenlenmelidir ve idrarın alkali olmasından kaçınılmalıdır.

Yaşlı hastalarda renal fonksiyon azaldığı için doz ayarlamasına dikkat edilmelidir.

Hepatik fonksiyon bozukluğunda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu birlikte olduğunda doz azaltılmasına dikkat edilmelidir.

#### Hepatobilier sistem

Siprofloksasinle hepatik nekroz ve yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir (bakınız "4.8 İstenmeyen etkiler"). 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 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

Siprofloksasinin *in vitro* potensi mikobakteriyel üremeyi baskılayarak *Mycobacterium spp.* kültür testiyle etkileşebilir ve siprofloksasin kullanan hastalardan alınan örneklerde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

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

#### Sınıf IA ya da III antiaritmikler

Siprofloksasin QT intervali üzerinde ilave etki oluşturabileceğinden, sınıf IA ya da III antiaritmiklerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (Bakınız: 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

#### 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, siprofloksasinin 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 kullanım siprofloksasinin serum konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

#### Metoklopramid

Metoklopramid, oral 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 C<sub>maks</sub> 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. (C<sub>maks</sub> 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. (Bakınız: 4.3 "Kontrendikasyonlar".)

#### Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin tekrarlanmış uygulamaları 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 tekrarlanmış şekilde kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır. (Bakınız: 4.4 "Özel kullanım uyarılan ve önlemleri").

#### 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 tübüllerde transportunu inhibe ederek metotreksatın plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu metotreksat ile bağlantılı toksik reaksiyonların riskini arttırabilir. Bu yüzden, metotreksat ile tedavi gören hastalar, aynı anda siprofloksasin tedavisi endike olduğunda dikkatle izlenmelidir.

#### NSAİİ (Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar)

Hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda kinolonların (giraz inhibitörleri) ve bazı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (asetilsalisilik asit değil) kombine kullanımının konvülsiyonların 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.

#### Glibenklamid

Özel vakalarda siprofloksasin ile glibenklamidin içeren tedavi edici ürünlerin birlikte kullanımı, glibenklamidin etkisini (hipoglisemi) arttırabilir.

#### Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP 450 1A2 izoenzim inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımının, duloksetinin EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde artışa yol açabileceğini göstermiştir. Siprofloksasin ile olası bir etkileşime ait hiçbir klinik veri olmamasına rağmen, eş zamanlı kullanımda benzer etkiler beklenebilir. (Bakınız: 4.4 "Özel kullanım uyarılan ve Önlemleri").

#### Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere bir CYP450 IA2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eşzamanlı kullanımı ropinirolün  $C_{maks}$  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 (Bakınız: 4.4 "Özel kullanım uyarılan ve önlemleri").

#### 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 eş zamanlı 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 (Bakınız: 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

## Sildenafil

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

## Fenitoin

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

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kullanım 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

Siprofloksasinin gebe kadınlardaki güvenliliği belirlenmediğinden ve hayvan çalışmaları temelinde ilacın immatür fetal organizmada artiküler kıkırdak üzerinde hasar oluşturabilmesi muhtemel olduğundan (Bakınız: 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri"), siprofloksasin gebe kadınlara reçete edilmemelidir.

### Laktasyon dönemi

Siprofloksasin anne sütüne itrah edilir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin emzirme sırasında kullanılmalıdır (Bakınız: 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri").

### Üreme yeteneği/fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için bakınız: "Klinik öncesi güvenlilik verileri"

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar, MSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastanın araba ya da araç kullanma beceresinde azalmaya neden olabilir (Bakınız: 4.8 "İstenmeyen etkiler"). Bu durum özellikle alkolle birlikte alındığında görülür.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

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

Siprofloksasin kullanımda bildirilen ADR sıklıkları aşığıdaki tabloda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuştur. Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın değil ( $\geq 1/1.000$  ila  $\leq 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $\leq 1/1.000$ ), çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ), bilinmiyor (mevcut verilerden kestirilememiştir).

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

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Nadiren	Çok nadir	Bilinmeyen
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>		Mikotik süperenfeksiyonlar	Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlerle sonuçlanabilen)		
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>		Eozinofili	Lökopeni (granülositopeni), anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi	Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit eden)	
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/anjiyoödem	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden), serum hastalığı benzeri reaksiyon	
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>		Anoreksi	Hiperglisemi		
<b>Psikiyatrik hastalıkları</b>		Psikomotor hiperaktifite /ajitasyon	Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon, halüsinasyon	Psikotik reaksiyonlar	
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>		Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları	Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler, vertigo	Migren koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi intrakraniyal hipertansiyon	Periferik nöropati ve polinöropati
<b>Göz hastalıkları</b>			Görsel bozukluk	Görsel renk bozuklukları	
<b>Kulak ve iç kulak hastalıkları</b>			Kulak çınlaması, işitme kaybı	İşitme azalması	

<b>Kardiyak hastalıkları</b>			Taşikardi		QT uzaması,ventri küler aritmi, torsades de pointes
<b>Vasküler hastalıkları</b>			Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop	Vaskülit	
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>			Dispne ( astımla ilgili durumlar dahil)		
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Bulantı , diyare	Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı,dispepsi, gaz şişkinliği		Pankreatit	
<b>Hepatobilier hastalıkları</b>		Transminaz seviyelerinde artış, Bilirubin artışı	Hepatik yetmezlik, sarılık, hepatit (infektif olmayan)	Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir.)	
<b>Deri ve derialtı doku hastalıkları</b>		Döküntü, kaşıntı, ürtiker	Işık duyarlılığı reaksiyonları, spesifik olmayan veziküller	Peteşi, eritema multiforme minör, eritema nodosum,Stevens-Johnson sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)	
<b>Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Artralji (eklem ağrısı)	Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp	Kas güçsüzlüğü, tendinit,tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), myasthenia gravis şiddetlenmesi	

<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>		Renal bozukluk	Renal yetmezlik Hematüri Kristalüri Tübülointerstisyel nefrit		
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>		Asteni, spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş	Ödem, terleme (hiperhidrozis)	Yürüyüş bozukluğu	
<b>Tetkikler</b>		Alkalan fosfataz düzeyinde artış	Anormal prothrombin seviyesi,amilaz artışı		

\*Bu reaksiyonlar pazarlama sonrası çalışmalardan ve genelde QT uzaması risk faktörü olan hastalardan elde edilen advers reaksiyonlardır (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”)

#### **Pediyatrik hastalar**

Yukarıda bahsedilen artropati insidansı, yetişkinler için yapılan çalışmalardan elde edilen verilere refere etmektedir. Çocuklarda, sıklıkla artropati meydana gelmektedir (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir(www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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 kristalürinin önlenmesi için eğer gerekli ise üriner pH ve asidite de dahil olmak üzere renal fonksiyonun izlenmesi önerilir. Hastalar iyi hidrate olarak tutulmalıdır.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile sadece az miktarda (< % 10) siprofloksasin uzaklaştırabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Fluorokinolonlar  
ATC kodu: J01MA02

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 topoizomeraz (topoizomeraz IV ve DNA giraz) enzimlerinin inhibisyonunu içermektedir.

### **Direnç mekanizması**

*In vitro* siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla bakteriyel topoizomerazlar 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 konsantrasyonu (MİK) genellikle 2 kattan 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*

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus saprophyticus*

(birçok suşu sadece orta derecede duyarlıdır)

(metisiline-duyarlı)

### **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*

Aşağıdaki mikroorganizmalar siprofloksasine değişen derecelerde duyarlılık sergiler: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğaları gereği siprofloksasine dirençli kabul edilir: *Staphylococcus aureus* (metisiline - duyarlı) ve *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria Stenotrophomonas maltophilia*, *monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealitycum*, Anaerobik mikroorganizmalar (*Mobiluncus*, *Peptostrococcus*, *Propionibacterium acnes* dışında)

## Solunum yoluyla geçen şarbon – İlave bilgi

*Bacillus anthracis* sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyonları bağlamında çalışmalar yürütülmüştür; bu çalışmalarda enfektif doz kapsamındaki organizmada spor sayısını azaltmaya yönelik tedavi uygulandığında, maruziyetten hemen sonra başlanan antibiyotiklerin hastalıktan kaçınmada etkili olduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda önerilen kullanım, birincil olarak *in vitro* duyarlılık ile insanlardan elde edilen sınırlı verilerle birlikte deneysel hayvan verilerine temellendirilmiştir. Erişkinlerde 500 mg bid (günde iki doz) dozda ağızdan uygulanan iki aylık siprofloksasin tedavisinin antraks enfeksiyonunun önlenmesinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Tedaviyi uygulayan hekim antraks tedavisine ilişkin ulusal ve/veya uluslararası belgelerini göz önünde bulundurur.

Solunum yoluyla geçen şarbonun rhesus maymunu modelinde görülen hayatta kalmanın istatistiki olarak anlamlı derecede artması ile ilişkili ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonlarına, oral siprofloksasin uygulanan yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda ulaşılır ya da bu konsantrasyonlar aşılır (Bakınız:4.2 “Pozoloji ve uygulama şekli”)

*B. anthracis* sporlarının (5-30 LD<sub>50</sub>), 11 LD<sub>50</sub>'lik (~5.5 x 10<sup>5</sup>) teneffüs edilmiş ortalama dozuna maruz kalan rhesus maymunlarında plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan şarbon kültürü için siprofloksasinin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) 0.08 mcg/ml'dir.

Rhesus maymunlarına kararlı duruma kadar yapılan oral uygulamayı takiben tahmin edilen T<sub>maks</sub>'da (uygulamadan 1 saat sonra) ulaşılan ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonları 0.98-1.69 µg/ml arasında değişkenlik göstermiştir. 12 saatlik ileriki dozda, ulaşılan ortalama kararlı durum dipnokta konsantrasyonu 0.12-0.19 µg/ml arasında değişkenlik göstermiştir.

*B. anthracis*'e maruz kaldıktan 24 saat sonra başlayan, 30 günlük oral siprofloksasin tedavisi gören hayvanlar için şarbona bağlı ölüm, plasebo grubuna (9/10) kıyasla anlamlı derecede

daha düşük (1/9) bulunmuştur (p=0.001) 30 günlük ilaç uygulama periyodunu takiben siprofloksasin tedavisi gören bir hayvan şarbondan ölmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Siprofloksasinin farmakokinetiği insanlarda değişik popülasyonlarda değerlendirilmiştir. Her 12 saatte bir oral olarak 500 mg siprofloksasin alan yetişkinlerde, kararlı duruma ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu 2.97 µg/ml'dir; her 12 saatte bir intravenöz 400 mg siprofloksasin uygulamasını takiben kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu ise 4.56 µg/ml'dir. Her iki rejim için kararlı durumdaki ortalama vadi serum konsantrasyonu 0.2 µg/ml'dir.

6-16 yaşları arasındaki 10 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada, 12 saat ara ile yapılan 10 mg/kg dozundaki, 30 dakikalık 2 intravenöz enfüzyonu takiben ulaşılan pik plazma konsantrasyonu 8.3 µg/ml'dir ve vadi konsantrasyonları 0.09-0.26 µg/ml arasında değişkenlik gösterir. İkinci intravenöz enfüzyondan sonra, 12 saatte bir uygulanan 15 mg/kg'lık oral tedaviye geçirilen hastalar ilk oral dozdan sonra 3.6 µg/ml'lik bir ortalama pik konsantrasyonuna ulaşır. Siprofloksasin'in pediatrik hastalara uygulanmasını takiben – kıkırdak üzerindeki etkileri-dahil uzun dönem güvenlilik verileri sınırlıdır (ilave bilgi için, “Özel Uyarılar ve Önlemler” bölümüne bakınız.)

### Emilim:

Tek doz 250 mg, 500 mg ve 750 mg siprofloksasin tablet oral yolla alındıktan sonra başlıca ince bağırsaklardan hızla absorbe olur ve alındıktan 1-2 saat sonra doruk plazma düzeyine ulaşır.

Oral kullanımından sonra ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonu (mg/l)

(Süre, tablet alımından itibaren saat olarak verilmiştir)

<u>Süre (saat)</u>	<u>250 mg/l</u>	<u>500 mg/ml</u>	<u>750 mg/ml</u>
0.5	0.9	1.7	2.9
1.0	1.3	2.5	3.5
2.0	0.9	2.0	2.9
4.0	0.5	1.3	1.7
8.0	0.3	0.6	0.8
12.0	0.2	0.4	0.5

Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 70-80'dir. Doruk serum konsantrasyonu (C<sub>maks</sub>) ve serum konsantrasyonu/zaman eğrisinin atındaki toplam alan (EAA) doz ile orantılı olarak artmıştır.

200 mg siprofloksasin 60 dakika i.v.infüzyon veya 250 mg siprofloksasin oral yolla her 12 saatte bir verilmiş, eşdeğer serum konsantrasyon-zaman profili (EAA) bulunmuştur.

400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v.infüzyon veya 500 mg siprofloksasin oral yolla her 12 saatte bir verildiğinde konsantrasyon-zaman profili (EAA) açısından bioeşdeğer bulunmuştur.

400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v. infüzyonu ile bulunan C<sub>maks</sub> değeri, 750 mg oral dozun C<sub>maks</sub> değerine benzemektedir.

Her 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v. infüzyonu ile her 12 saatte bir 750 mg oral siprofloksasin konsantrasyon-zaman profili (EAA) açısından biyoeşdeğerdir.

Dağılım:

Siprofloksasin proteinlere düşük oranda (% 20-30) bağlanır ve plazmada büyük ölçüde non-iyonize formda bulunur. Ekstravasküler boşluğa difüze olur. Kararlı durumları dağılım hacmi büyük olup (2-3 L/kg) serum düzeyini aşan konsantrasyonda dokulara geçer.

Biyotransformasyon:

Küçük konsantrasyon 4 metaboliti olduğu bildirilmiş. Bu metabolitler desetilensiprofloksasin (M1), sulfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olup; M1 ve M3'ün antibakteriyel aktivitesi nalidiksik asitle karşılaştırılabilir niteliktedir. Daha az miktarda bulunan M4 antimikrobik aktivitesi ise norfloksasine eşdeğerdir.

Eliminasyon:

Siprofloksasin büyük ölçüde renal yolla değişmemiş halde atılır. Daha küçük oranda ise renal yol dışında, özellikle feçesle itrah edilir.

Siprofloksasin atılımını (Doza % oranı)

	Oral	
	<b>İdrar</b>	<b>Feçes</b>
Siprofloksasin	44.7	25.0
Metabolitler(M1-M4)	11.3	7.5

Renal klerens 0.18-0.3 L/h/kg, total vücut klerensi 0.48-0.60 L/h/kg'dır. Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyona maruz kalır.

Siprofloksasinin non-renal sekresyonu başlıca metabolizma kadar aktif transintestinal sekresyona bağlıdır. Dozun %1'i safra yoluyla atılır ve siprofloksasin safrada yüksek konsantrasyonda bulunur.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Çocuklar:

Çocuklardaki bir çalışmada  $C_{maks}$  ve EAA yaşa bağlı değildi.  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde multiple doz (10 mg/kg/TID) uygulamasını takiben kayda değer bir artış görülmemiştir. Ciddi septisemisi olan 10 çocuktan, 1 yaşından küçük olanlarda 10mg/kg doz seviyesinde 1 saatlik infüzyonu takiben  $C_{maks}$  değeri 6.1 mg/l (aralık 4.6-8.3 mg/l); 1 ila 5 yaş arasındaki çocuklarda ise  $C_{maks}$  7.2 mg/l (aralık 4.7-11.8 mg/l) bulunmuştur. EAA değerleri ilgili yaş gruplarında sırasıyla 17.4 mg\*h/l (aralık 11.8 – 32.0 mg/l) ve 16.5 mg\*h/l (aralık 11.0 – 23.8 mg\*h/l)'dir. Bu değerler yetişkinler için terapötik dozlarda rapor edilen aralıktadır. Çeşitli hastalıkları olan pediatrik hastaların popülasyon farmakokinetik analizleri esas alındığında, çocuklardaki tahmini ortalama yarı ömrü 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı ise yaklaşık % 60'tır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite

Oral yolla verildikten sonra siprofloksasinin akut toksisitesi çok düşükolarak sınıflandırılmıştır.

Türler	Uygulama	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Fare	PO <sup>a</sup>	≈5000
Sıçan	PO	≈5000
Tavşan	PO	≈2500

#### Kronik toksisite

Subakut tolerans çalışmaları (4 hafta)

Oral uygulama: Sıçanlara 100 mg/kg dozlara kadar verildiğinde hasar ortaya çıkmadan tolere edildiği görülmüştür. Köpeklerde histamin salımına bağlı yalancı allerjik reaksiyonlar görülmüştür.

Subkronik tolerans çalışmaları(3 ay)

Oral uygulama: Sıçanlara 500 mg/kg dozlara kadar verildiğinde hasar ortaya çıkmadan tolere edildiği görülmüştür. Maymunlarda en yüksek doz grubunda (135 mg/kg) kristalüri ve renal tübüllerde değişiklikler gözlenmiştir.

Kronik tolerans çalışmaları (6 ay)

Oral uygulama: Sıçanlara 500 mg/kg, maymunlara 30 mg/kg dozlara kadar verildiğinde hasar ortaya çıkmadan tolere edildiği görülmüştür. Maymunlarda yüksek doz grubunda (90 mg/kg) distal renal tübülüslerde değişiklikler gözlenmiştir.

#### Karsinojenite

Farelere 1000 mg/kg/gün dozuna kadar 21 ay, sıçanlara 125 mg/kg/gün dozuna kadar 24 ay (22 haftadan sonra doz 250 mg/kg vücut ağırlığı/gün düzeyine arttırılmıştır) verildiğinde herhangi bir doz düzeyinde kanserojen potansiyel görülmemiştir.

#### Üreme toksikolojisi

##### Sıçanlarda fertilité çalışmaları

Fertilité, 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 emare göstermemiştir.

#### Mutajenite

Siprofloksasin ile sekiz *in vitro* mutajenite testi yapılmış olup, test sonuçları aşağıda verilmiştir:

*Salmonella*: Mikrozom testi (Negatif)

*E. coli*: DNA onarım testi (Negatif)

Fare lenfoma hücresi ileri mutasyon testi (Pozitif)

Çin kobayı V79 hücre HGPRT testi (Negatif)  
Suriye kobayı embriyo hücre transformasyon testi (Negatif)  
*Saccharomyces cerev.*:Nokta mutasyon testi (Negatif), Mitotik çaprazlama ve gen konversiyonu testi (Negatif)  
Sıçan hepatosit primer kültür DNA onarım testi – UDS (Pozitif)

Böylece sekiz testin iki tanesi pozitif sonuç vermiş, ancak aşağıdaki dört *in vivo* test negatif sonuç vermiştir.

Sıçan hepatosit DNA onarım testi  
Mikronukleus testi (Fare)  
Dominant letal testi (Fare)  
Çin kobayı kemik iliği

Sekiz *in vitro* testten ikisi (fare lenfoma hücreleri mutasyon testi ve fare hepatosit primer kültür DNA onarım testi (UDS) pozitif sonuç vermesine rağmen, ilgili hedeflerin tümünü kapsayan *in vivo* test sistemleri negatif sonuçlar vermiştir.

Özet olarak siprofloksasinin anlamlı mutajenik potansiyeli olmadığı görülmüştür.

Fareler ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun süreli karsinojenite çalışmalarının negatif sonuçları bu görüşü desteklemektedir.

### **Özel tolerans çalışmaları**

Hem eski giraz inhibitörleri (örneğin nalidiksik ve pipedimik asit) hem de daha yeni olanlar (örneğin norfloksasin, ofloksasin) ile yapılan karşılaştırmalı hayvan çalışmalarında bu gruptaki maddelerin karakteristik bir hasar profillerinin olduğu bilinmektedir. Böbrek hasarı immatür hayvanların ağırlık binen eklemlerinde kıkırdak hasarı ve göz hasarları ile karşılaşılabılır.

### **Renal tolerans**

Hayvan araştırmalarında gözlenen kristalizasyon, özellikle insanlarda bulunmayan pH koşullarında meydana gelmiştir.

Hızlı enfüzyon ile karşılaştırıldığında, yavaş enfüzyon kristal presipitasyon riskini azaltmaktadır.

Renal tübülüslerde kristal çökmesi hemen ve otomatik olarak böbrek hasarına yol açmaz. Hayvan araştırmalarında böbrek hasarları sadece yüksek dozlarda ve buna göre yüksek kristalüri ile meydana gelmiştir. Örneğin, kristalüriye her zaman yol açmalarına rağmen, çok yüksek dozlar bile zarar görülmeden iyi tolere edilmiş ve distal renal tübüllerde yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir.

Kristalüri olmaksızın böbrek hasarının meydana geldiği gözlenmemiştir. Hayvan araştırmalarında gözlenen böbrek hasarı, aminoglikozidlerde olduğu gibi böbrek dokusu üzerinde siprofloksasinin primer toksik etkisi olarak değerlendirilmemeli; siprofloksasin, magnezyum ve proteinler kristal kompleksinin çökmesine bağlı sekonder enflamatuvar yabancı cisim reaksiyonu olarak göz önüne alınmalıdır.

### **Artiküler tolerans çalışmaları**

Diğer giraz inhibitörleri gibi gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde hasara neden olur.

Kıkırdak hasarının derecesi yaş, tür ve doza göre değişir. Hasar eklemlere fazla yüklenmemek suretiyle azaltılabilir. Gelişmiş hayvanlar (sıçan, köpek) ile yapılan çalışmalarda kartilaj lezyonlarına dair delil bulunmamıştır. Genç beagle köpeklerinde yüksek doz siprofloksasinle (terapötik dozun 1.3 ila 3.5 katı) yapılan bir çalışmada, tedaviden iki hafta sonra artiküler değişiklikler görülmüştür, bu değişiklikler 5 ay sonra da aynı kalmıştır. Terapötik dozlarda hiçbir etki görülmemiştir.

#### Kataraktojenik etkileri araştırma çalışmaları

Araştırmalara dayanarak, toksikolojik bakış açısından, özellikle parenteral uygulamada biyoyararlanımın en yüksek düzeyde olduğu ve uygulama süresinin 6 ay olduğu göz önüne alınırsa siprofloksasin tedavisinin katarakt oluşmasını başlatıcı bir riskinin bulunmadığı söylenebilir.

#### Retina tolerans çalışmaları

Siprofloksasin, retina dahil çeşitli yapılarda bulunan melanine bağlanır. Retina üzerindeki potansiyel etkileri çeşitli pigmentli hayvan türlerinde değerlendirilmiştir. Siprofloksasin tedavisi retinanın morfolojik yapılarında ve elektoretinografik bulgularda değişikliğe neden olmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Mısır nişastası  
Mikrokristal selüloz  
Krospovidon  
Silika presipitesi  
Magnezyum stearat  
Metilhidroksipropil selüloz  
Titanyum dioksit (E171)  
Polietilen glikol 4000

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

14 film tablet içeren, PVC/PVDC/ Al blister ve karton kutu ambalaj

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

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi** : 34460 İstinye - İstanbul

**Tel** : (212) 362 18 00

**Faks** : (212) 362 17 38

### **8. RUHSAT NUMARASI**

155/74

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

İlk ruhsat tarihi: 12.04.1991

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**