

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- SİPROSAN da dâhil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
  - o Tendinit ve tendon yırtılması
  - o Periferal nöropati
  - o Santral sinir sistemi etkileri

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

- SİPROSAN da dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda SİPROSAN kullanımından kaçınılmalıdır.
- SİPROSAN'ın da dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
  - o Komplike olmayan üriner enfeksiyon

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİPROSAN<sup>®</sup> 750 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir film tablet 750 mg siprofloksasin eşdeğeri 873 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 56.25 mg

Sodyum lauril sülfat 2.25 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1 'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, oblong film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

SİPROSAN 750 mg film kaplı tablet, aşağıdaki endikasyonların tedavisinde endikedir. Tedaviye başlamadan önce siprofloksasine direnç ile ilgili mevcut bilgiler üzerinde özellikle durulmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 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 ateş hastaları tedavisinde de kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.

### Çocuklar ve ergenler:

- *Pseudomonas aeruginosa*'dan ileri gelen kistik fibrözde bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Komplike idrar yolları enfeksiyonları ve piyelonefrit
- 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 de kullanılabilir.

Tedavi, sadece çocuklarda ve ergenlerde kistik fibröz ve/veya şiddetli enfeksiyon tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.1 Farmakodinamik özellikler).

## **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji:**

Dozaj endikasyona, enfeksiyonun şiddetine ve yerine, neden olan organizmaların siprofloksasine duyarlılığına, hastaların böbrek fonksiyonlarına ve çocuklar ile ergenlerde vücut ağırlığına göre belirlenir.

Tedavi süresi, hastalığın şiddeti ile klinik ve bakteriyolojik seyre dayanır.

Bazı bakterilerin (örn. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* veya *Staphylococci*) neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, daha yüksek siprofloksasin dozları ve diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulama gerekli olabilir.

Bazı enfeksiyonların (örn. pelvik inflamatuvar hastalık, intra-abdominal enfeksiyonlar, nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar ve kemik ile eklem enfeksiyonları) tedavisi de, dahil olan patojenlere bağlı olarak diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulama gerektirebilir.

## Yetişkinler

Endikasyonlar		mg olarak günlük doz	Toplam tedavi süresi (potansiyel olarak siprofloksasin ile ilk parenteral tedavi dahil)
Alt solunum yolu enfeksiyonları		Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
Üst solunum yolu enfeksiyonları	Kronik sinüzitin akut alevlenmeleri	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
	Kronik süperatif otitis media	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
	Malignotitis externa	Günde iki doz 750 mg	28 gün ile 3 ay arası
İdrar yolu enfeksiyonları (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri )	Komplike olmayan sistit	Günde iki kez 250 mg ila 500 mg	3 gün
	Pre-menopozal kadınlarda tek doz 500 mg kullanılabilir		
	Komplike sistit, Komplike olmayan piyelonefrit	Günde iki kez 500 mg	7 gün
	Komplike piyelonefrit	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	En az 10 gün, bazı spesifik durumlarda (abse gibi) 21 günden daha uzun bir süre devam edilebilir
	Prostatit	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	2 ila 4 hafta (akut) ile 4 ila 6 hafta (kronik)
Genital sistem enfeksiyonları	Gonokokal üretrit ve servisit	Tek doz olarak 500 mg	1 gün (tek doz)
	Epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalık	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	En az 14 gün
Gastrointestinal kanal enfeksiyonları ve intra-abdominal enfeksiyonlar	<i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 dışındaki <i>Shigella</i> türleri dahil bakteriyel neden olduğu diyare ve şiddetli seyahat	Günde iki kez 500 mg	1 gün

	diyaresinin ampirik tedavisi		
	<i>Shigella dysenteriae</i> tip I'nin neden olduğu diyare	Günde iki kez 500 mg	5 gün
	<i>Vibrio cholerae</i> 'nin neden olduğu diyare	Günde iki kez 500 mg	3 gün
	Tifo ateşi	Günde iki kez 500 mg	7 gün
	Gram-negatif bakterilerden kaynaklanan intra-abdominal enfeksiyonlar	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	5 ila 14 gün
	Derive yumuşakdoku enfeksiyonları	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
	Kemik ve eklem enfeksiyonları	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	En fazla 3 ay
	Bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen ateşli nütropenik hastalıklar Siprofloksasin, resmi kılavuzlar doğrultusunda uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	Tedaviye, tüm nütropeni periyodu süresince devam edilmelidir.
	<i>Neisseria meningitidis</i> 'e bağlı invaziv enfeksiyonların profilaksisi	Tek doz olarak 500 mg	1 gün (tek doz)
	Klinik açıdan uygun olduğunda oral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.	Günde iki kez 500 mg	<i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün

### Uygulama sıklığı ve süresi:

Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Pozoloji

**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 (bkz. Bölüm 4.5 “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Hastalığın şiddetine bağlı veya diğer nedenlerle tablet alamayan hastalara intravenöz formda siprofloksasin verilmesi önerilir (örn. hastaya enteral beslenme uygulanıyorsa). İntravenöz uygulamadan sonra tedavi oral yolla sürdürülebilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalar için önerilen başlangıç ve idame dozları:

<b>Kreatinin Klirensi</b> [mL/dak./1,73 m <sup>2</sup> ]	<b>Serum Kreatinin</b> [µmol/L]	<b>Oral Doz</b> [mg]
>60	<124	Bkz. Genel Doz.
30-60	124 ila 168	12 saatte bir 250-500 mg
<30	>169	24 saatte bir 250-500 mg
Hemodiyaliz tedavisi alan hastalar	>169	24 saatte bir 250-500 mg (diyaliz sonrası)
Periton diyalizi tedavisi alan hastalar	>169	24 saatte bir 250-500 mg

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

**Çocuklar**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

<b>Endikasyonlar</b>	<b>mg olarak günlük doz</b>	<b>Toplam tedavi süresi</b> (potansiyel olarak siprofloksasin ile ilk parenteral tedavi dahil)
Kistik fibröz	Doz başına en fazla 750 mg ile günde	10 ila 14 gün

	iki kez 20 mg/kg vücut ağırlığı	
Komplike idrar yolları enfeksiyonları ve piyelonefrit	Doz başına en fazla 750 mg ile günde iki kez 10 mg/kg ila 20 mg/kg vücut ağırlığı	10 ila 21 gün
Klinik açıdan uygun olduğunda oral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.	Doz başına en fazla 500 mg ile günde iki kez 10 mg/kg ila 15 mg/kg vücut ağırlığı	<i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün
Diğer şiddetli enfeksiyonlar	Doz başına en fazla 750 mg ile günde iki kez 20 mg/kg vücut ağırlığı	Enfeksiyon tipine göre

### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, enfeksiyonun şiddetine ve hastanın kreatinin klirensine göre seçilmiş bir doz almalıdır.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Siprofloksasin veya diğer kinolonlara ya da ürünün herhangi bir bileşenine (bkz. Bölüm 6.1 "Yardımcı maddelerin listesi") karşı aşırı duyarlılık
- Siprofloksasin ve tizanidinin birlikte kullanılması (bkz. Bölüm 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Tendinit ve tendon rüptürü, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileri dâhil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar**

SİPROSAN dâhil 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

enflamasyon, 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, SİPROSAN 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 SİPROSAN derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda SİPROSAN dâhil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Siprofloksasin monoterapisi, şiddetli enfeksiyonların ve Gram-pozitif veya anaerobik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için uygun değildir. Bu tip enfeksiyonlarda SİPROSAN, diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.

### **Streptokokal Enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae* dahil)**

SİPROSAN, etkililiği yetersiz olduğundan dolayı streptokokal enfeksiyonların tedavisinde önerilmez.

### **Genital sistem enfeksiyonları**

Gonokokal üretrit, servisit, epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalıklar florokinolona dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatlarından kaynaklanabilir. Bu yüzden SİPROSAN, gonokokal üretrit veya servisit tedavisinde sadece siprofloksasine dirençli *Neisseria gonorrhoeae* dışlanabildiğinde uygulanmalıdır.

Epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalıklar için, ampirik siprofloksasin sadece siprofloksasine dirençli *Neisseria gonorrhoeae* dışlanabildiğinde uygun başka bir antibakteriyel ajan (örn. ir sefalosporin) ile kombinasyon halinde düşünülmelidir. Üç günlük tedavi sonucunda klinik iyileşme sağlanamadıysa tedavi yeniden değerlendirilmelidir.



### **İdrar yolu enfeksiyonları**

İlacı reçete edenlerin, *Escherichia coli*'nin fluorokinolonlara karşı direncinin prevalansını göz önünde bulundurmaları önerilmektedir.

Pre-menopozal kadınlarda komplike olmayan sistitte kullanılabilen tek doz SİPROSAN'ın, uzun tedavi süresindense daha düşük etkililik ile ilişkili olması beklenmektedir. Bu *Escherichia coli*'nin kinolonlara karşı gittikçe artan direnç düzeyi açısından daha fazla dikkate alınmalıdır.

### **İntra-abdominal enfeksiyonlar**

SİPROSAN'ın, cerrahi sonrası intra-abdominal enfeksiyonlardaki etkililiği ile ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır.

### **Seyahat ishali**

Seyahat edilen ülkelerdeki ilgili patojenlerde bulunan siprofloksasine dirence ilişkin bilgiler göz önüne alınmalıdır.

### **Kemik ve eklem enfeksiyonları**

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

### **Solunum yolu şarbonu**

İnsanlarda kullanımı, *in-vitro* duyarlılık verilerine ve insanlardaki sınırlı verilerle birlikte hayvanlardan elde edilen deneysel verilere dayanmaktadır. Tedavi eden hekimler, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası konsensüs dokümanlarına başvurmalıdır.

### **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.

Siprofloksasinin gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili olarak yapılan randomize, çift kör bir çalışmadan elde edilen güvenilirlik verileri (siprofloksasin: n=335, ortalama yaş

= 6,3 yıl; komparatörlar: n=349, ortalama yaş = 6,2 yıl; yaş aralığı = 1 ila 17 yıl), +42. gün

%7,2 ila %4,6 değerinde ilaçla ilgili olduğundan şüphelenilen artropati insidansı (eklemle ilgili klinik belirti ve semptomlardan farklı) ortaya çıkarmıştır. Bir yıllık takip itibariyle ilaçla ilgili artropati insidansı sırasıyla % 9,0 ve % 5,7 olmuştur. Zamanla şüpheli ilaçla ilgili artropati olgularındaki artış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eklem ve/veya evre doku ile ilgili olası advers olaylardan dolayı tedaviye, sadece dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesinden sonra başlanmalıdır.

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.

### **Komplike riner 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.

### **Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar**

Resmi kılavuzlar doğrultusunda veya diğer tedaviler kullanılmadığında dikkatli bir fayda risk değerlendirmesinin ardından ya da konvansiyonel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik dokümantasyon SİPROSAN kullanımını gerekelendirebildiğinde diğer şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir.

Yukarıda bahsedilenler dışındaki spesifik şiddetli enfeksiyonlar için SİPROSAN kullanımı, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiş olup bununla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Dolayısıyla bu enfeksiyonların görüldüğü hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

### **Aşırı duyarlılık**

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonları da içerebilen aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm “4.8 İstenmeyen Etkiler”). Bu gibi durumlarda SİPROSAN kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

### **Kas-iskelet sistemi**

SİPROSAN, genelde kinolon tedavisi ile ilgili tendon hastalığı/bozukluğu öyküsü görülen hastalarda kullanılmamalıdır. Yine de çok nadir durumlarda, neden olan organizmanın mikrobiyolojik dokümantasyonunun ve risk/fayda dengesinin değerlendirilmesinin ardından, mikrobiyolojik verilerin siprofloksasin kullanımını gerektirebildiği yerlerde özellikle standart tedavi başarısız olduğunda veya bakteriyel direnç var ise bazı şiddetli enfeksiyonların tedavisi için bu hastalara SİPROSAN reçete edilebilir.

SİPROSAN ile, 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. Bu tendinopati riski, yaşlı hastalarda veya eş zamanlı olarak kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda artabilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Herhangi bir tendinit belirtisi görüldüğünde (örn. ağrılı şişlik, inflamasyon), siprofloksasin tedavisi bırakılmalıdır. Etkilenen bacağın dinlendirilmesine özen gösterilmelidir.

Myasthenia gravis bulunan hastalarda, semptomlar şiddetlenebileceği için siprofloksasin dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

### **Kardiyak bozukluklar**

Bilinen QT aralığının uzaması risk faktörlerine sahip hastalarda siprofloksasin dahil florokinolonlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Örn:

- Konjenital uzun QT sendromu
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında (örn. sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler)
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalsemi, hipomagnezemi)
- Kalp rahatsızlığı (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)

Yaşlı hastalar ve kadınlar QTc uzatan ilaçlara karşı daha hassas olabilir. Bu nedenle bu popülasyonda siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.5, Bölüm 4.8, Bölüm 4.9).

## **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. 4.8 İstenmeyen etkiler).

## **Gastrointestinal sistem**

Tedavi sırasında veya sonrasında (tedaviden sonraki birkaç hafta dahil) şiddetli ve persistan diyare meydana gelmesi, acil tedavi gerektiren antibiyotik ile ilişkili koliti (ölümcül sonuçları olabilen hayatı tehdit edici durum) gösterebilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu tip durumlarda SİPROSAN derhal bırakılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

## **Görme bozuklukları**

Görme yeteneğinin bozulması halinde ya da gözleriniz başka türlü etkilenmiş gibi gözüküyorsa derhal bir göz doktoruna danışınız.

## **Fotosensitivite**

Siprofloksasinin ışık duyarlılığı reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle SİPROSAN alan hastalar doğrudan gün ışığına veya UV ışığına maruz bırakılmamalı ve ışık duyarlılığı reaksiyonları (güneş yanığına benzer cilt reaksiyonları) ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm “4.8 İstenmeyen Etkiler”).

## **Santral sinir sistemi (SSS)**

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi SİPROSAN’ın de nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşliğini düşürdüğü bilinmektedir.

Status epilepticus vakaları bildirilmiştir. Nöbet geçirme eğilimli santral sinir sistemi bozukluğu olan hastalarda siprofloksasin dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet oluşması halinde, SİPROSAN kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 “İstenmeyen etkiler”).

SİPROSAN da dahil olmak üzere florokinolonların ilk defa uygulanmasından sonra dahi psikiyatrik reaksiyonlar oluşabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikotik reaksiyonlar, intihar fikrine/düşüncelerine ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına kadar gidebilir (bkz. Bölüm 4.8 “İstenmeyen etkiler”). Hastanın bu

reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, SİPROSAN kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

SİPROSAN da dahil olmak üzere florokinolon alan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya zayıflık ile sonuçlanan duyuşal veya sensorimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Geri dönüşsüz durumların gelişmesini önlemek amacıyla ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma ve/veya halsizlik dahil nöropati semptomları görülen hastalarda SİPROSAN tedavisi bırakılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8 “İstenmeyen etkiler”).

### **Renal ve üriner sistem**

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (bkz. Bölüm "4.8 İstenmeyen etkiler"). Siprofloksasin alan hastalar bol su içmeli ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

### **Böbrek fonksiyonunda bozukluk**

SİPROSAN, 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

### **Hepatobilier sistem**

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

### **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.

### **Direnç**

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşıkâr 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.

### **Sitokrom P450**

Siprofloksasin CYP1A2'yi inhibe eder ve dolayısıyla bu enzim ile metabolize olan eş zamanlı uygulanan maddelerin (örn. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin) serum konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Siprofloksasinin tizanidin ile birlikte uygulanması kontrendikedir. Bu yüzden siprofloksasin ile eş zamanlı olarak bu maddeleri kullanan hastalar, klinik doz aşımı bulguları açısından yakından izlenmelidir ve serum konsantrasyonlarının (örn. teofilinin) tespit edilmesi gerekebilir. (bkz. Bölüm 4.5 “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Siprofloksasin ve tizanidin’in birlikte uygulanması kontrendikedir.

### **Metotreksat**

Siprofloksasinin metotreksat ile eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

### **Testlerle etkileşim**

Siprofloksasinin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* aktivitesi, hali hazırda siprofloksasin kullanan hastalardan alınan örneklerde yanlış negatif bakteriyolojik test bulgularına neden olabilir.

Bu tıbbi ürünün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum vardır. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri**

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

SİPROSAN diğer florokinolonlarla benzer şekilde QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları almakta olan hastalarda ihtiyatlı bir şekilde kullanılmalıdır (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) (bkz. Bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

### **Şelasyon kompleksi formülasyonları**

SİPROSAN ile birlikte demir, sukralfat veya antasitler ve kuvvetli tamponlanmış ilaçlar (antiretroviral ilaçlar) ile magnezyum, aluminyum veya kalsiyum içeren tedavi edici ürünler ve sevelamer, lantan karbonat gibi polimerik fosfat bağlayıcılar alındığında siprofloksasin absorpsiyonu azalır. Birlikte kullanımı gerektiğinde SİPROSAN 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, SİPROSAN'ın 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 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 (bkz. Bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Sitokrom P450"). Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, SİPROSAN ile birlikte uygulanmamalıdır. (bkz: 4.3 "Kontrendikasyonlar".)

**Metotreksat**

SİPROSAN 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. Siprofloksasinin metotreksat ile eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

**Teofilin**

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin tekrarlanmış uygulamaları serum teofilin düzeyinde arzu edilmeyen artışa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait istenmeyen 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. (bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Sitokrom P450").

**Diğer ksantin türevleri**

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

**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**

SİPROSAN 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. SİPROSAN bir vitamin K antagonistiyle (ör, varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

**Duloksetin**

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP450 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. (bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarılan ve önlemleri - Sitokrom P450").

### **Ropinirol**

Klinik bir çalışmada, orta derecede bir CYP450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eşzamanlı kullanımı ropinirolün  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde sırasıyla % 60 ve % 84' lük artışa neden olunmuştur. SİPROSAN ile eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarılan ve önlemleri - Sitokrom P450").

### **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 karşın, eşzamanlı uygulamada siprofloksasin ile ilişkili muhtemel yan etkiler ortaya çıkabilir.

### **Klozapin**

250 mg siprofloksasinin 7 gün süreyle klozapinle eşzamanlı uygulamasını takiben, klozapin ve N-desmetilklozapin serum konsantrasyonları sırasıyla % 29 ve % 31 oranlarında artmıştır. SİPROSAN ile eşzamanlı kullanım sırasında ya da hemen sonrasında klinik izlem ve uygun klozapin doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Sitokrom P450").

### **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 SİPROSAN'ın sildenafille birlikte reçete edildiği durumda riskler ve yararlar göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Agomelatin**

Klinik çalışmalarda, CYP450 1A2 izoenziminin güçlü bir inhibitörü olan fluvoksamin'in agomelatin mekanizmasını belirgin bir şekilde inhibe ettiği böylece agomelatin maruziyetinin

60 kat artırdığı gözlenmiştir. CYP450 1A2'nin orta derecede bir inhibitörü olan siprofloksasin ile muhtemel bir etkileşimi ile ilgili hiçbir klinik veri mevcut olmasada eşzamanlı kullanım ile benzer etkiler beklenebilir (bkz. Bölüm 4.4 Sitokrom P450).

### **Zolpidem**

Siprofloksasin ile birlikte uygulanması zolpidem kan düzeylerini artırabilir. Eşzamanlı kullanımı önerilmez.

### **Fenitoin**

Siprofloksasin ve fenitoidin eşzamanlı uygulanması fenitoin seviyelerinde artma veya azalmaya neden olabilir, bu nedenle ilaç düzeylerinin izlenmesi önerilir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel Tavsiye**

Gebelikte 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 hamile kadınlarda kullanımından elde edilen veriler, malformasyon veya fetüs/yenidoğan toksisitesini göstermemektedir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermemektedir. İlacın doğum öncesi uygulandığı hayvan çalışmalarına dayanılarak, ilacın eklem kıkırdağı hasarına neden olabileceği ihtimal dışı tutulamayacağından (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlik verileri"), hamilelik sırasında SİPROSAN kullanımı tavsiye edilmemektedir. Önlem olarak, gebelik sırasında siprofloksasin kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Siprofloksasin anne sütüne itrah edilir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin SİPROSAN'ın emzirme sırasında kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlik verileri").

## Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için bkz. Bölüm 5.3 "Klinik öncesi güvenlilik verileri"

### 4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Nörolojik etkileri nedeniyle, siprofloksasin reaksiyon süresini etkileyebilir. Bu nedenle, araba ya da araç kullanma becerisini olumsuz etkileyebilir.

### 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=51621).

SİPROSAN kullanımında bildirilen ADR sıklıkları aşağıdaki 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 olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), 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	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Mikotik süperenfeksiyonlar			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Eozinofili	Lökopeni (granülositopeni), anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi	Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği	

				depresyonu (hayatı tehdit eden)	
Bağıışıklık sistem bozuklukları			Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden), serum hastalığı benzeri reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme sistemi bozuklukları		İştahta azalma	Hiperglisemi Hipoglisemi		
Psikiyatrik bozukluklar		Psikomotor hiperaktivite/ ajitasyon	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	Psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı)	Mani dahil hipomani
Sinir Sistemi		Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku	Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi,	Migren koordinasyon bozukluğu,	Periferal nöropati ve polinöropati

		bozuklukları, tat bozuklukları	hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler (status epileptikus dahil), vertigo	koku bozuklukları, intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri), yürüme güçlüğü	
Görme bozuklukları			Görsel bozukluk (örn. diplopi)	Görsel renk bozuklukları	
İşitme bozuklukları			Kulak çınlaması, işitme kaybı/işitme azalması		
Kardiyak bozukluklar			Taşikardi		QT uzaması, ventriküler aritmisi, torsades de pointes*.
Vasküler bozukluklar			Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop	Vaskülit	
Solunum sistemi bozuklukları			Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)		
Sindirim sistemi bozuklukları	Bulantı, diyare	Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği	Antibiyotikle ilişkili kolit (çok nadiren ölümcül sonuçları olabilir) (Bölüm 4.4)	Pankreatit	
Hepatobiliyer bozukluklar		Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı	Hepatik yetmezlik, kolestatik sarılık, hepatit (infektif olmayan)	Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer	

				yetmezliğine ilerleyebilir.) (bkz. Bölüm 4.4)	
Deri ve derialtı doku bozuklukları		Döküntü, kaşıntı, ürtiker	Işık duyarlılığı reaksiyonları,	Peteşi, eritema, multiforme, eritema nodosum, Stevens-Johnson Sendromu (potansiyel olarak hayatı tehdit edici) , toksik epidermal nekroliz (potansiyel olarak hayatı tehdit edici)	Akut genel ekzantematöz püstüloz (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS)
Kas-İskelet sistemi, Bağ Doku ve Kemik Bozuklukları		Kas-iskelet ağrısı (örn. ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı) Artralji (eklem ağrısı)	Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp	Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla aşıl tendonu) myastenia gravis şiddetlenmesi	
Renal ve Üriner Bozukluklar		Renal bozukluk	Renal yetmezlik Hematüri Kristalüri (bkz. Bölüm 4.4) Tübülointerstisyel nefrit		
Genel		Ateş, asteni	Ödem, terleme		

bozukluklar ve uygulama yeri reaksiyonları			(hiperhidrozis)		
Tetkikler		Alkalen fosfataz düzeyinde artış	amilaz artışı		INR (International normalized ratio) artışı (Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda)

\* Bu reaksiyonlar, pazarlama sonrası çalışmalardan ve genelde QT uzaması risk faktörü olan hastalardan elde edilen advers reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

### **Pediyatrik hastalar**

Yukarıda bahsedilen artropati insidansı, yetişkinler için yapılan çalışmalardan elde edilen verilere refere etmektedir. Çocuklarda, sıklıkla artropati meydana gelmektedir (bkz. Bölüm 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

12 g'lık doz aşımının hafif toksisite semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir. 16 g'lık akut doz aşımının, akut böbrek yetmezliğine neden olduğu 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.

Mide temizliği sonrası medikal karbon uygulaması gibi acil durum önlemlerinin dışında kristalürinin önlenmesi için gerekirse idrar pH'si ve asitliği de dahil olmak üzere böbrek işlevinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastaya bol sıvı verilmelidir. Kalsiyum veya magnezyum içeren antiasitler, aşırı dozlarda siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile sadece az miktarda (< % 10) siprofloksasin elimine edilir. Doz aşımı durumunda, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığında uzama ihtimalinden dolayı EKG izlemi yapılmalıdır.

## **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 topoizomerez (DNA giraz) ve topoizomerez IV inhibisyonunu içermektedir.

### **Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki**

Etkililik, çoğunlukla bakteriyel bir patojen için siprofloksasinin maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) ile minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) arasındaki ilişkiye ve eğri altında kalan alan (EAA) ile MIC arasındaki ilişkiye dayanır.

### **Direnç Mekanizması**

*In vitro* siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla topoizomerez IV ve DNA girazdaki hedef alan mutasyonlarına bağlıdır.

Siprofloksasin ile diğer florokinolonlar arasındaki çapraz direnç derecesi sonuçları değişkendir.



Tekli mutasyonlar klinik dirençten çok duyarlılıkta azalmaya neden olabilir, ancak çoklu mutasyonlar genellikle klinik siprofloksasin direnci ve kinolon sınıfı arasında çapraz dirençle sonuçlanabilir.

Direnç geçirmezlik ve/veya aktif madde akış pompa mekanizmaları, bu sınıf içerisindeki çeşitli aktif maddelerin fizyokimyasal özelliklerine ve her aktif madde için taşıma sistemlerinin afinitesine bağlı, florokinolonlara duyarlılık üzerinde değişken bir etkiye sahip olabilir. Tüm *in-vitro* direnç mekanizmaları, klinik izolatlarda yaygın olarak görülür.

Geçirgenlik bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa'* da yaygındır) gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları ve taşıma mekanizmaları siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir. *Qnr* geni tarafından kodlanmış plazmid- aracılı direnç bildirilmiştir.

### Antibakteriyel aktivitenin spektrumları

Kesme noktaları; duyarlı suşları ara suşlardan ve sonra dirençli suşlardan ayırır.

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

1 *Staphylococcus* türleri - yüksek dozda tedavi ile ilgili siprofloksasin için kırılma noktaları.

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

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**

<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Brucella spp.</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Salmonella spp.</i> *
<i>Haemophilus ducrevi</i>	<i>Shigella spp.</i> *
<i>Haemophilus influenzae</i> *	<i>Vibrio spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>	<i>Yersinia pestis</i>

### **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**

<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>*</sup>
<i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> <sup>*</sup>	<i>Morganella morganii</i> <sup>*</sup>
<i>Campylobacter spp.</i> <sup>+</sup> <sup>*</sup>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>*</sup>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>*</sup>	<i>Proteus mirabilis</i> <sup>*</sup>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Proteus vulgaris</i> <sup>*</sup>
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>*</sup>	<i>Providencia spp.</i>
<i>Escherichia coli</i> <sup>*</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>*</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> <sup>*</sup>	

### **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

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

(\$): Edinilmiş direnç mekanizması yokluğunda doğal ara duyarlılık

(1): *Bacillus anthracis* sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyonlarında çalışmalar gerçekleştirilmiştir; bu çalışmalarda maruziyetten kısa süre sonra başlanan antibiyotiklerin, tedavi infeksiyöz 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.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### 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 bağlı 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 konsantrasyonu 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:

Desetilensiprofloksasin (M1), sulfosiprofloksasin (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, CYP450 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 ömrününün 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 dozlamının (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 Cmaks 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 içerisinde. Çeşitli enfeksiyonların izlendiği pediatrik hastaların popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, çocuklarda öngörülen ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı % 50-80 arasındadır.

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

Klinik dışı veriler tek doz toksisitesi, tekrarlanan doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için herhangi belirli bir tehlike olmadığını göstermektedir. Diğer bazı kinolonlar gibi siprofloksasin de klinik açıdan anlamlı maruziyet düzeylerinde hayvanlarda fototoksik bulunmuştur.

Fotomutajenisite/fotokarsinojenisite ile ilgili veriler, in vitro deneylerde ve hayvan deneylerinde siprofloksasin için zayıf bir fotomutajenik veya fototümorojenik bir etki göstermiştir. Bu etki, diğer giraz inhibitörlerinininkine benzer bulunmuştur.

#### 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 yüklenilmemek suretiyle azaltılabilir. Gelişmiş hayvanlar (sıçan, köpek) ile yapılan çalışmalarda kartilaj hasarına dair delil bulunmamıştır. Genç beagle köpeklerinde terapötik dozlarda siprofiloksasin kullanımı ile 2 hafta sonunda ciddi eklem değişiklikleri saptanmıştır, bu değişiklikler 5 ay sonra da gözlenmeye devam etmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi:**

#### Kaplanmamış tablet:

Mısır nişastası

Mikrokristal selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Presipite silika

Magnezyum stearat

Talk

Film kaplama bileşenleri:

Eudragit EPO

Sodyum lauril

sülfat Stearik asit

Titanyum dioksit

Magnezyum stearat

**6.2 Geçimsizlikler**

Belirtilmemiştir.

**6.3 Raf ömrü**

36 ay

**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Opak, PVC / PVDC sert Aluminyum folyo, blister.

**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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Oğuzlar Mah. 1370. sok. 7/3

Balgat-ANKARA

Tel: 0 312 287 74

10

Fax: 0 312 287 61 15

**8. RUHSAT NUMARASI**

205/46

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

İlk ruhsat tarihi: 04.04.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**