

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- VONECİP de dahil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
  - Tendinit ve tendon yırtılması
  - Periferal nöropati
  - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözleendiği hastalarda VONECİP kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- VONECİP de dahil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda VONECİP kullanımından kaçınılmalıdır.
- VONECİP'in de dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
  - Akut bakteriyel sinüzit
  - Komplike olmayan üriner enfeksiyon
  - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

### **1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**

VONECİP 400 mg/200 ml I.V. infüzyonluk çözelti  
Steril

### **2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

#### **Etkin madde:**

200 ml'lik infüzyon çözeltisi; 400 mg siprofloksasine eşdeğer 508,0 mg siprofloksasin laktat.

#### **Yardımcı maddeler:**

1800 mg sodyum klorür (30,8 mmol)

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

Elektrolit yoğunlukları (Litrede)

Sodyum: 154 mEq = 154 mmol

Klorür: 154 mEq = 154 mmol

Laktat: 7,2 mEq = 7,2 mmol

### **3. FARMASÖTİK FORM**

İnfüzyon solüsyonu

Berrak, hemen hemen renksiz ila hafif sarımsı renkte çözelti.

İnfüzyonluk çözeltinin pH değeri 3,5 ila 4,6 aralığındadır.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

Bu endikasyonlarda ancak antibiyogramla kanıtlanması, diğer alternatif tedavilerin uygulanmaması durumunda enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile kullanılabilir.

#### Yetişkinler

- Siprofloksasine duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar

- Solunum enfeksiyonları:

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

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

- Göz enfeksiyonlarında (bakteriyel endoftalmit tedavisi ve profilaksisinde)
- Böbrek ve/veya idrar yolları enfeksiyonlarında
- Adneksit, 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

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin mevcut resmi yönergeler dikkate alınmalıdır.

#### Çocuklar

Siprofloksasin 1-17 yaş aralığındaki çocuklarda ve ergenlerde, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefritin 2. ve 3. basamak tedavisinde kullanılabilir.

Siprofloksasinin komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefriti olan pediatrik hastalardaki kullanımını, 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 Bölümü- Solunum Yoluyla Geçen Şarbon – İlave Bilgiler )

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

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

Endikasyon	VONECİP yetişkinlerde günlük ve tek dozla mg siprofloksasin	
Solunum yolu enfeksiyonları ( ciddiyetine ve organizmaya göre)	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	
Üriner sistem enfeksiyonları	Komplike olmayan	2 x 200 mg – 2x 400 mg
	Komplike olan	2 x 400 mg – 3 x 400 mg
Genital enfeksiyonlar Adneksit, prostatit, epididimoorşit	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	
Diyare	2 x 400 mg	
Diğer enfeksiyonlar (bkz. 4.1 Terapötik Endikasyonlar)	2 x 400 mg	
Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar	Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar	3 x 400 mg
	Septisemi	3 x 400 mg
Özellikle <i>Pseudomonas</i> , <i>Stafilokoklar</i> ve <i>Streptokoklar</i> varlığında	Kemik ve eklem enfeksiyonları	3 x 400 mg
	Peritonit	3 x 400 mg
İmmunodepresyonlu hastalar	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	
Solunum yoluyla geçen ( <i>Bacillus anthracis</i> 'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon	2 x 400 mg	

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

Yetişkinler:

- Böbrek, idrar yolları ve karın içi enfeksiyonlarında 7 güne kadar,
- Savunma mekanizması zayıflamış (immüdepresyonlu) 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 spp. enfeksiyonlarında tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.

Solunum yoluyla geçen şarbonun siprofloksasin (i.v. veya oral) ile toplam tedavi süresi, 60 gündür. *Bacillus anthracis*'e maruz kalındığından şüphelenilmesinden veya *B. anthracis*'e maruz kalmanın doğrulanmasından sonra, mümkün olan en kısa sürede siprofloksasin uygulanmasına başlanmalıdır.

### Uygulama şekli:

VONECİP, 60 dakikada intravenöz infüzyon ile uygulanmalıdır. Geniş bir vene yavaş infüzyon, hastanın rahatsızlığını en aza indirir ve venöz irritasyon riskini azaltır. İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya diğer geçimli infüzyonluk çözeltilerle karıştırılarak verilebilir.

Diğer infüzyonluk çözeltiler ve tedavi edici ürünler için geçimli olduğu beklenmedikçe, ayrı olarak uygulanmalıdır. Çökme, bulanıklaşma ve renk değişikliği gibi olaylar geçimsizliğin görsel belirtileridir.

Solüsyonun pH'sinde fiziksel veya kimyasal açıdan stabil olmayan penisilinler, heparin çözeltisi gibi tüm infüzyonluk çözeltiler ve tedavi edici ürünler ile geçimsizlik görülebilir. Siprofloksasin çözeltisinin pH'si 3,5 – 4,6 olduğundan, bilhassa alkali pH'ye ayarlanmış çözeltilerle geçimsizlik ortaya çıkar (VONECİP çözeltisinin pH'sı 3,5 – 4,6 aralığındadır).

Yalnız berrak çözeltiler kullanılabilir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Yetişkinler

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlar

Kreatinin klerensi [mL/dak./1,73 m <sup>2</sup> ]	Serum kreatinin [mg/100 ml]	Toplam günlük siprofloksasin oral dozu
30'dan 60'a	1,4'den 1,9'a	En fazla 800 mg
30'un altında	≥ 2,0	En fazla 400 mg

#### Hemodiyalizdeki böbrek yetmezliği olan hastalar

Kreatinin klerensinin 30-60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup> (orta dereceli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1,4-1,9 mg/100 ml olduğu hastalarda, en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 800 mg olmalıdır.

Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/ 1,73 m<sup>2</sup>' den daha az (şiddetli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2,0 mg/ 100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda, diyaliz sonrasındaki diyaliz günlerinde en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 400 mg olmalıdır.

**Sürekli ayakta peritoneal diyaliz (CAPD) almakta olan böbrek yetmezliği olan hastalar**  
Diyalizata siprofloksasin intravenöz infüzyon solüsyonu ilavesi (intraperitonyal): Diyalizatın her litresi için 50 mg siprofloksasin olup, 6 saatte bir günde 4 kez uygulanır.

**Karaciğer yetmezliği olan hastalar:**

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

**Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:**

Kreatinin klerensinin 30-60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup> (orta dereceli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1,4-1,9 mg/100 ml olduğu hastalarda, en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 800 mg olmalıdır.

Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>'den daha az (şiddetli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2,0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda, en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 400 mg olmalıdır.

**Çocuklar**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

**Çocuklar ve ergenler için önerilen günlük dozlar**

Endikasyon	Günlük intravenöz siprofloksasin dozu (mg/gün)
Kistik fibroz enfeksiyonları	3 x 10 mg/kg vücut ağırlığı (< 400 mg/doz)
Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit	3 x 6 mg/kg – 3 x 10 mg/kg vücut ağırlığı (< 400 mg/doz)
İnhalasyon antraks (maruziyet sonrası)	2 x 10 mg/kg vücut ağırlığı (< 400 mg/doz)

**Geriyatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Siprofloksasin veya diğer kinolonlara ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık (Bakınız: 6.1 “Yardımcı maddelerin listesi”),
- Siprofloksasin ve tizanidinin birlikte kullanılması (Bakınız 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 dahil sakatlığa sebep olan ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlar**

VONECİP dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) atalji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Bu reaksiyonlar, VONECİP 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 VONECİP derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda VONECİP dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

*Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları

*Streptococcus pneumoniae*' ya karşı etkinliğinin sınırlı olmasına bağlı olarak VONECİP pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları

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

İntra-abdominal enfeksiyonlar

Siprofloksasinin ameliyat sonrası intra-abdominal enfeksiyonlarının tedavisindeki etkililiğiyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Seyahat diyaresi

Siprofloksasin seçiminde, ziyaret edilen ülkelerdeki ilgili patojenlerde siklofloksasin direnciyle ilgili bilgiler dikkate alınmalıdır.

Kemik ve eklem enfeksiyonları

Siprofloksasin, mikrobiyolojik dokümantasyonun sonuçlarına bağlı olarak diğer anti-mikrobiyal maddelerle birlikte kullanılmalıdır.

Kardiyak bozukluklar

VONECİP QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (Bakınız:4.8 İstenmeyen etkiler).

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

Kadınlar erkeklere göre daha uzun başlangıç QTc aralığına sahip olma eğiliminde olduğundan, QTc uzamasına yol açan ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Yaşlı hastalar da QT intervali üzerindeki ilaçla ilişkili etkilere daha duyarlı olabilirler.

VONECİP, QT aralığının uzamasına neden olabilecek ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanıldığında (örn. Sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) (Bakınız: 4.5 'Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri') veya QT uzaması veya torsade de pointes risk faktörleri taşıyan hastalarda kullanıldığında (örn. Konjenital uzun QT sendromu, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi düzeltilmemiş elektrolit

dengeşizliği ve kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya bradikardi gibi kalp hastalığı) dikkatli olunmalıdır.

#### Çocuklar ve ergenler

Siprofloksasin çocuklar ve adolesanlardaki kullanımını 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. Eklemler ve/veya çevresindeki dokular ile ilişkilili olası advers olaylar nedeniyle, tedaviye sadece dikkatli risk/yarar değerlendirmesinin ardından başlanmalıdır.

Pediyatrik hastalarda, kistik fibrozisin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesi (5-17 yaş), *E.coli*'den kaynaklanan komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit (1-17 yaş) dışındaki endikasyonlarda VONECİP kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Diğer endikasyonlar için klinik deneyim sınırlıdır.

*P. aeruginosa* enfeksiyon tedavisinde kullanım:

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

#### Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefritler

İdrar yolu enfeksiyonlarının siprofloksasin ile tedavisi diğer tedaviler kullanılmadığında düşünölmelidir ve mikrobiyolojik dokümantasyonun sonuçlarına dayandırılmalıdır. Klinik çalışmalar 1-17 yaşlarındaki çocuklar ve adolesanları içermiştir.

#### Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar

Resmi kılavuzlara göre belirlenen veya diğer tedaviler kullanılmadığında dikkatle risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra veya geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik dokümantasyon siprofloksasinin kullanımına gerekçe oluşturduğunda diğer şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir. Yukarıda bahsedilenlerin dışındaki spesifik şiddetli enfeksiyonlarda siprofloksasinin kullanımı klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve klinik deneyim sınırlıdır. Bunun sonucu olarak, bu enfeksiyonları taşıyan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilir.

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

#### Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir (Bakınız: "4.8 İstenmeyen Etkiler"). Bu gibi durumlarda derhal hekime bilgi verilmelidir.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar çok ender olarak hayati şok durumuna kadar ilerleyebilir (Bakınız: "4.8 İstenmeyen Etkiler"). Bu olay bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra

görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda VONECİP 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 (Bakınız: “4.8 İstenmeyen Etkiler”). Bu gibi durumlarda VONECİP kesilmeli ve uygun tedaviye geçilmelidir (oral 4 x 250 mg/gün vankomisin). Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler ise bu durumda kontrendikedir.

#### Kas-iskelet sistemi

VONECİP, semptomları şiddetlendirebileceğinden myasthenia gravis hastalarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

VONECİP kullanılırken tedavinin ilk 48 saati içinde dahi bazen de iki taraflı olmak üzere, tendinit ve tendon kopması (ağırlıklı olarak Aşil tendonu) gerçekleşebilir. VONECİP tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç aya kadar dahi tendon kopmaları ve enflamasyon oluşabilir. Tendinopati riski, yaşlı hastalarda veya aynı anda kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda artabilir.

Herhangi bir tendinit belirtisi (örneğin ağrılı şişlik, inflamasyon) durumunda, bir doktora danışılmalı ve antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Etkilenen ekstremiteyi istirahat halinde tutmak ve uygun olmayan herhangi bir fiziksel egzersizden kaçınmak önemlidir (aksi halde tendon kopması riski artabilir). VONECİP, 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 güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar, florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

#### Santral sinir sistemi (SSS)

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi VONECİP'in de nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. VONECİP, epileptik hastalarda ve daha önce santral sinir sistemi bozukluğu olan (örn, konvülsiyon eşiğinde azalma, önceki konvülsiyon öyküsü, serebral kan akışında azalma, beyin yapısında değişme veya inme) hastalarda, olası santral sinir sistemi istenmeyen etkileri nedeniyle, ancak tedavinin fayda/risk oranı gözetilerek kullanılmalıdır. Status epileptikus vakaları bildirilmiştir (Bakınız: “4.8 İstenmeyen etkiler”). Nöbet oluşması halinde, VONECİP kesilmelidir.

VONECİP de 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 (Bakınız: “4.8 İstenmeyen Etkiler”). Hastanın bu reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, VONECİP kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. VONECİP de dahil olmak üzere florokinolon alan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya zayıflık ile sonuçlanan duyuşal veya sensorimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir.



VONECİP ile tedavi edilen hastalar ağrı, yanma, karıncalanma, hissizlik veya zayıflık gibi nöropati belirtileri gelişmesi durumunda tedaviye devam etmeden önce doktorlarına bilgi vermeleri konusunda uyarılmalıdır (Bakınız: “4.8 İstenmeyen Etkiler”).

#### Cilt

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

#### Sitokrom P450

Siprofloksasin, CYP 450 1A2 enzimlerinin orta derecede bir inhibitörü olarak bilinmektedir. Aynı enzimatik yolu kullanarak metabolize olan diğer tedavi edici ürünlerle (ör. tizanidin, teofilin, metilksantinler, kafein, duloksetin, ropinirol, klozapin, olanzapin) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Tizanidinin siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Metabolik klerenslerinin siprofloksasin tarafından inhibisyonuna bağlı olarak artan plazma konsantrasyonları ile ilişkili ilaç spesifik istenmeyen etkiler gözlenebilir (Bakınız: “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Siprofloksasin ile birlikte bu ilaçları alan hastalar klinik olarak doz aşımı belirtilerine karşı yakından izlenmelidir. Serum konsantrasyonlarının (örn. Teofilin) tespit edilmesi gerekebilir (ayrıca bakınız : “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

#### Metotreksat

Siprofloksasinin metotreksat ile birlikte kullanılması önerilmez (Bakınız: “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

#### Direnç

Siprofloksasin tedavi 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 siprofloksasine dirençli bakteriler açısından özel bir seçim riski bulunabilir.

#### Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (Bakınız: “4.8 İstenmeyen etkiler”). Siprofloksasin alan hastalarda sıvı alımı iyi düzenlenmelidir ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

#### Hepatobilier sistem

VONECİP ile 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 (Bakınız: “4.8 İstenmeyen etkiler”). Özellikle VONECİP ile tedavi edilmiş ve önceden karaciğer hasarı olan hastalarda transaminazlarla alkalik fosfat düzeylerinde geçici artış ya da kolestatik sarılık olabilir (Bakınız: “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.

#### Enjeksiyon yerinde reaksiyon

VONECİP i.v. uygulamasından sonra lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir (Bakınız: “4.8 İstenmeyen etkiler”). İnfüzyon süresi 30 dakika veya daha az ise bu reaksiyonlar daha sık görülür. İnfüzyonun tamamlanmasından sonra hızla düzelen lokal cilt reaksiyonları şeklinde görülebilirler. Reaksiyon tekrar etmiyor veya kötüleşmiyorsa daha sonra i.v. uygulama kontrendike değildir.

#### Testlerle etkileşim

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

#### VONECİP infüzyonluk çözelti (% 0,9 NaCl) için sodyum yüklemesi

Sodyum alımının tıbbi sorun olduğu hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom gibi durumu olan hastalarda) ek sodyum yüklemesinde dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 30,8 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

##### QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

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

##### Probenesid

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

##### Tizanidin

Sağlıklı bireylerde yapılan bir klinik çalışmada, tizanidin serum konsantrasyonlarında siprofloksasin ile birlikte verildiğinde bir artış görülmüştür. ( $C_{maks}$  artışı: 7 kat, aralık: 4-21 kat, EAA artışı: 10 kat, aralık: 6-24 kat). Artan serum konsantrasyonlarına bağlı hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Sitokrom P450”). Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, VONECİP ile birlikte uygulanmamalıdır. (Bakınız: 4.3 “Kontrendikasyonlar”).

##### Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin birlikte uygulanmaları 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 birlikte kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Sitokrom P450”).

#### Diğer ksantin türevleri

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

#### Metotreksat

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

#### Fenitoin

Aynı anda VONECİP ve fenitoin alan hastaların serum fenitoin seviyelerinde değişme (artma veya azalma) gözlenmiştir. Düşük fenitoin seviyeleriyle ilişkili nöbet kontrolü kaybının önlenmesi ve her iki maddeyi de kullanmakta olan hastalarda VONECİP kesildiğinde aşırı fenitoin dozuyla ilgili istenmeyen etkilerin önlenmesi için, VONECİP ile fenitoinin aynı anda uygulanması sırasında ve uygulamadan hemen sonra, fenitoin serum konsantrasyonu ölçümleri de dahil olmak üzere fenitoin tedavisinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

#### NSAİİ (Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar)

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

#### Siklosporin

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

#### Vitamin K antagonistleri

VONECİP'in bir vitamin K antagonistiyle eş zamanlı uygulaması, bu ilaçların antikoagülan etkilerini arttırabilir. 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. VONECİP'in bir vitamin K antagonistiyle (ör, varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

#### Oral antidiyabetik ajanlar

VONECİP ile başta sülfonilüreler olmak üzere (örn.glibenklamid, glimepirid) oral antidiyabetik ajanlar aynı anda uygulandığında, muhtemelen oral antidiyabetik ajanın etkisini güçlendirmesi nedeniyle hipoglisemi oluştuğu bildirilmiştir (Bakınız "4.8 İstenmeyen etkiler").

#### Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP 450 1a2 izoenzim inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımının, duloksetinin EAA ve C<sub>maks</sub> 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 uyarıları ve önlemleri-sitokrom P450").

### Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modore bir CYP450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinini eşzamanlı kullanımı ropinirolün  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84'lük artışa neden olunmuştur. VONECİP ile eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları 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 karşı, vaka raporlarında eşzamanlı uygulamada ortaya çıkabilecek siprofloksasin ile ilişkili muhtemel yan etkiler bildirilmektedir.

### Klozapin

250 mg siprofloksasinin 7 gün süreyle klozapinle eşzamanlı uygulamasını takiben, klozapin ve N-desmetilklozapin serum konsantrasyonları sırasıyla %29 ve % 31 oranlarında artmıştır. VONECİP ile eşzamanlı kullanım sırasında ya da hemen sonrasında klinik sürveyans ve uygun klozapin doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (Bakınız: 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 VONECİP'in sildenafil ile birlikte reçete edildiği durumda riskler ve yararlar göz önünde bulundurulmalıdır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

### 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. Hayvan çalışmalarına dayanılarak, ilacın yetişkin olmayan fetal organizmada eklem kıkırdağı hasarına neden olabileceği ihtimal dışı tutulamayacağından (Bakınız: 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”), hamilelik sırasında VONECİP kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Hayvan çalışmaları, herhangi bir teratojenik etki (malformasyon) kanıtı belirtmemiştir (Bakınız: 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”).

### Laktasyon dönemi

Siprofloksasin anne sütüne itrah edilir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin VONECİP'in emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir (Bakınız: 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”).

### Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için bakınız: 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”

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

Siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar, SSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastanın araba ya da araç kullanma becerisinde 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=51621).

Siprofloksasin kullanımında bildirilen ADR sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Yalnızca pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanımlanan ve sıklığı kestirilemeyen ADR’ler “bilinmiyor” başlığı altında belirtilmiştir.

#### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Mikotik süperenfeksiyonlar

Seyrek: Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümle sonuçlanabilen)

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

Yaygın olmayan: Eozinofili

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

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

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/anjiyoödem

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İştah ve gıda alımında azalma

Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

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

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

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

Seyrek: Parestezi (periferik paraljezi) ve distezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler (status epileptikus dahil) ,vertigo  
Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi, intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri)  
Bilinmiyor: Periferik nöropati ve polinöropati

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görsel bozukluklar  
Çok seyrek: Görsel renk bozuklukları

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

Seyrek: Kulak çınlaması, işitme kaybı  
Çok seyrek: İşitme azalması

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Taşikardi  
Bilinmiyor: QT uzaması, ventriküler aritmi, torsades de pointes\*.

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop  
Çok seyrek: Vaskülit

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

Seyrek: Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, diyare  
Yaygın olmayan: Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği  
Çok seyrek: Pankreatit

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı  
Seyrek: Hepatik yetmezlik, sarılık, hepatit (infektif olmayan)  
Çok seyrek: Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit edici karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir)

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

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker  
Seyrek: Işık duyarlılığı reaksiyonları, kabarma  
Çok seyrek: Peteşi, eritema multiforme minör, eritema nodosum, Stevens-Johnson sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)  
Bilinmiyor: Akut generalize egzantematöz püstülozis (AGEP)

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Artralji (eklem ağrısı)  
Seyrek: Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp  
Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), myasthenia gravis şiddetlenmesi

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Renal bozukluk, hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit

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

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

Çok seyrek: Yürüyüş bozukluğu

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

Seyrek: Anormal protrombin seviyesi, amilaz artışı

Bilinmiyor: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) artışı (Vitamin K antagonisti ile tedavi edilen hastalarda)

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

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

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

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

<Belirli bir reaksiyonu ve bunun eş anlamlılarını ve ilgili koşulları açıklamak üzere MedDRA tercihli terim kullanılmıştır. ADR terimi temsili, MedDRA versiyon 14.0'a dayanmaktadır ('Mikotik süperenfeksiyonlar' ve 'Belirsiz ağrı' hariç).>

### **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 mensupları herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 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.

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.

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

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Fluorokinonlar

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

#### Direnç mekanizması

*In vitro* siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla topoizomeraz-IV 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 siprofloksasin antibakteriyel etkinliğini engellemeyebilirler, siprofloksasin ve diğer bir antimikrobiyal sınıf arasında bilinen bir çapraz direnç yoktur. Bu ilaçlara dirençli organizmalar, siprofloksasine duyarlı olabilir.

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

#### Siprofloksasine *in vitro* duyarlılık

Kazanılan direncin prevalansı, coğrafi olarak ve zamanla değişebilmektedir, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde, belirli türler için dirence ait lokal bilgiler istenir. Gerekli 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*

*Staphylococcus aureus* (metisiline-duyarlı)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus spp.*

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

*Aeromonas spp.*

*Moraxella catarrhalis\**

*Brucella spp.*

*Neisseria meningitidis*

*Citrobacter koseri*

*Pasteurella spp.*

*Francisella tularensis*

*Salmonella spp.\**

*Haemophilus ducrevi*

*Shigella spp.\**

*Haemophilus influenzae\**

*Vibrio spp.*

*Legionella spp.*

*Yersinia pestis*

\*Klinik olarak etkinliği gösterilmiştir.

Anaerobik mikroorganizmalar

*Mobiluncus*

Diğer mikroorganizmalar

*Chlamydia trachomatis*

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma pneumoniae*

Aşağıdaki mikroorganizmalar siprofloksasine değişken 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*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğaları gereği siprofloksasine dirençli kabul edilir:

*Staphylococcus aureus* (metisiline-dirençli) ve *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, Anaerobik mikroorganizmalar (*Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *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 veya intravenöz 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 (~ 5,5x10<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 Tmaks'da (uygulamadan 1 saat sonra) ulaşılan ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonları 0,98-1,69 mcg/ml arasında değişkenlik göstermiştir. 12 saatlik ileriki dozda, ulaşılan ortalama kararlı durum dipnokta konsantrasyonu 0,12-0,19 mcg/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 durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu 2,97 mcg/ml'dir; her 12 saatte bir intravenöz 400 mg siprofloksasin uygulanmasını takiben kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu ise 4,56 mcg/ml'dir. Her iki rejim için kararlı durumdaki ortalama vadi serum konsantrasyonu 0,2 mcg/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 infüzyonu takiben ulaşılan pik plazma konsantrasyonu 8,3 mcg/ml'dir ve vadi konsantrasyonları 0,09-0,26 mcg/ml arasında değişkenlik gösterir. İkinci intravenöz infüzyondan sonra, 12 saatte bir uygulanan 15 mg/kg'lık oral tedaviye geçirilen hastalar ilk oral dozdan sonra 3,6 mcg/ml'lik ortalama pik konsantrasyonuna ulaşır. Siprofloksasin'in pediatrik hastalara uygulanmasını takiben - kıkırdak üzerindeki etkileri- dahil uzun dönem güvenilirlik verileri sınırlıdır (İlave bilgi için, “Özel Uyarılar ve Önlemler” bölümüne bakınız.)

### Emilim:

İntravenöz infüzyondan sonra maksimum serum konsantrasyonuna infüzyonun sonunda ulaşılır. İntravenöz yoldan farmakokinetiği 400 mg doza kadar doğrusaldır.

**İnfüzyon uygulamasına başladıktan sonraki süre (saat) içinde siprofloksasin ortalama serum konsantrasyonları (mg/l)**

Süre (saat)	100 mg/L iv (30 dak. İnf.)	200 mg/L iv (30 dak. İnf.)	400 mg/L iv (60 dak. İnf.)
0,5	1,8	3,4	3,2
0,75	0,80	1,40	3,50
1,00	0,50	1,00	3,90
1,50	0,40	0,70	1,80
2,50	0,30	0,50	1,20
4,50	0,20	0,30	0,70
8,50	0,10	0,10	0,40
12,50	0,04	0,10	0,20

Farmakokinetik parametreler açısından intravenöz günde iki defa ve günde üç defa doz rejimlerinin karşılaştırılmasında, siprofloksasin ve metabolitlerin birikmediği görülmüştür.

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

400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v. infüzyon veya 500 mg siprofloksasin oral yolla her 12 saatte bir verildiğinde, serum konsantrasyon-zaman profili eğrisi altında kalan alan (EAA) açısından biyoeşdeğer bulunmuştur.

400 mg siprofloksasinin 60 dakikada i.v. infüzyonu ile bulunan  $C_{maks}$  değeri, 750 mg oral dozun  $C_{maks}$  değerine benzemektedir.

Her 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v. infüzyon ile her 12 saatte bir 750 mg oral siprofloksasin konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) açısından biyoeşdeğerdir.

**Dağılım:**

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

**Biyotransformasyon:**

Düşük konsantrasyonlu 4 metaboliti olduğu bildirilmiştir. Bu metabolitler desetilensiprofloksasin (M1), sulfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olup; M1 ve M3'ün *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi nalidiksik asitle karşılaştırılabilir niteliktedir. Daha az miktarda bulunan M4'ün *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi ise norfloksasine eşdeğerdir.

**Eliminasyon:**

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

**Siprofloksasin atılımı (Dozun % oranı)**

	İntravenöz	
	İdrar	Feçes
Siprofloksasin	61,5	15,2
Metabolitler (M1-M4)	9,5	2,6

Renal klerens 0,18-0,3 L/saat/kg, total vücut klerensi 0,48-0,60 L/saat/kg'dır.

Siprofloksasin 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.

## **Hastalarda karakteristik özellikler**

### **Çocuklar**

Çocuklarda gerçekleştirilen bir çalışmada  $C_{maks}$  ve EAA yaşa bağımlı bulunmamıştır.  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinde çoklu doz (10 mg/kg/3x1) uygulamasını takiben kayda değer bir artış görülmemiştir. Ciddi septisemi olan 10 çocuktan, 1 yaşından küçük olanlarda 10 mg/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\*saat/L (aralık 11,8-32,0 mg\*saat/L) ve 16,5 mg\*saat/L (aralık 11,0-23,8 mg\*saat/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 güvenilirlik verileri**

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

Artiküler tolerabilite:

Diğer giraz inhibitörleri için bildirildiği gibi, siprofloksasin olgunlaşmamış hayvanlarda yüksek ağırlık kaldıran büyük eklemlerde hasara neden olur. Kıkırdak hasarının derecesi yaş, tür ve doza göre değişiklik gösterir; bu hasar eklemler üzerindeki ağırlığı alarak azaltılabilir. Olgun hayvanlarla (sıçan, köpek) yapılan çalışmalar kıkırdak lezyonlarına ait kanıt ortaya çıkarmamıştır. Genç beagle köpekleriyle yapılan bir çalışmada, siprofloksasin iki haftalık tedavinin ardından terapötik dozlarda şiddetli artiküler değişikliklere neden olmuştur ve bu değişiklikler 5 ay sonra hala gözlenebilmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktik asit çözeltisi

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

VONECİP, (%0,9 NaCl) içeren serum fizyolojik, Ringer solüsyonu, Ringer laktat solüsyonu, % 5 ve % 10 glukoz solüsyonu, % 10 fruktoz solüsyonu, % 0,225 veya % 0,45 NaCl içeren % 5 glukoz solüsyonu ile geçimlidir. Belirtilen infüzyon solüsyonları ile karşılaştırıldığında,

mikrobiyolojik açıdan ve ışık duyarlılığı açısından karıştırıldıktan sonra kısa süre içinde uygulanmalıdır.

Diğer infüzyon solüsyonları ve tedavi edici ürünler ile geçimli olduğu kanıtlanmadıkça, infüzyon solüsyonu mutlaka ayrı olarak uygulanmalıdır. Geçimsizliğin görsel belirtileri çökme, bulutlanma ve renk değişikliğidir.

Solüsyonun pH değerinde fiziksel veya kimyasal olarak stabil olmayan tüm infüzyon solüsyonları / tedavi edici ürünlerle (örneğin, penisilinler, heparin solüsyonları), özellikle alkali bir pH değerine ayarlanmış solüsyonlarla kombinasyonunda geçimsizlik görülebilir (VONECİP, % 0,9 NaCl) pH değeri 3,5-4,6'dır.)

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

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

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında orijinal ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız.

Kullanım kolaylığı için infüzyon şişesinin tıpası merkezdeki halkasının içine girmelidir. Dıştaki halkanın içine girmesi şişe tıpasının zarar görmesine sebep olabilir.

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

Kutuda, bromobutil kauçuk tıpa ve flip-off kapak ile kapatılmış tip II cam flakon.

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

İmhası için özel bir gereklilik yoktur.

### **Kullanıma hazırlama**

VONECİP 400 mg/ 200 ml i.v. infüzyon ile 60 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır.

Geniş bir vene yavaş infüzyon hastanın rahatsızlığını minimize eder ve venöz irritasyon riskini azaltır.

İnfüzyon solüsyonu direkt veya geçimli olduğu diğer infüzyon solüsyonları ile karıştırılarak verilebilir.

Soğukta çökme oluşabilir ve oda sıcaklığında tekrar çözünebilir; bu nedenle infüzyonluk çözeltinin buzdolabında saklanmaması önerilir.

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**

POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel: (0282) 675 14 04

Faks: (0282) 675 04 05

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2014/640

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

İlk ruhsat tarihi: 28.08.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**