

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORNİSASİN 500 mg/500 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Siprofloksasin hidroklorür 554.92 mg (500 mg siprofloksasin'e eşdeğer)

Ornidazol 500 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 141.20 mg

Kroskarmelloz sodyum 50 mg

Laktoz monohidrat 21.84 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Tanım: Sarı renkli, oblong çentikli film tabletler (Çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir, tablet eşit yarımlara bölünebilir).

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ORNİSASİN cinsel yolla bulaşan dökümente edilmiş miks enfeksiyonlarda ve klamidya, mikoplazmozis, gonore, trikomoniyazis eş zamanlı enfeksiyonlarında endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

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

##### Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

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

**Karaciğer yetmezliği:**

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

**Özel tıbbi durumlar**

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

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

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**Geriyatrik popülasyon:**

ORNİSASİN'in içinde bulunan omidazol ile ilgili olarak yaşlılarda kullanıma ilişkin klinik veri yoktur.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

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

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

**Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları**

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

### Genital sistem enfeksiyonları

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

### Intra-abdominal enfeksiyonlar

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

### Kemik ve eklem enfeksiyonları

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

### Kardiyak bozukluklar

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

### Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefritler

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

### Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar

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

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

### Aşırı duyarlılık

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

### Gastrointestinal sistem

Tedavi sırasında veya daha sonra ciddi ve inatçı diyare görüldüğünde, bu belirti ciddi intestinal hastalığı gizleyebileceğinden (ölümle sonuçlanabilen hayati pseudomembranöz kolit) ve hemen tedavi edilmesi gerekeceğinden hekime başvurulmalıdır. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli

ve uygun tedaviye geçilmelidir (oral 4 x 250 mg/gün vankomisin). Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler ise bu durumda kontrendikedir.

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

#### Kas-iskelet sistemi

Kinolon tedavisiyle ilişkili tendon hastalığı/bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda genellikle kullanılmamalıdır.

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

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

#### Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi

Florokinolonlar 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)

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

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

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

#### Cilt

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

#### Sitokrom P450

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

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

#### Metotreksat

ORNİSASİN'in içerisinde bulunan siprofloksasinin metotreksat ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.5.).

#### Direnç

ORNİSASİN'in içerisinde bulunan 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 siprofloksasine dirençli bakteriler açısından özel bir seçim riski bulunabilir.

#### Renal ve üriner sistem

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

#### Hepatobilier sistem

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

#### Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

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

#### Testlerle etkileşim

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

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

#### **Ornidazol**

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

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

ORNİSASİN laktoz içermektedir. Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

##### **Siprofloksasin**

###### Sınıf IA ya da III antiaritmikler

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

###### Şelasyon kompleksi formülasyonları

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

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

###### Probenesid

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

###### Omeprazol

Siprofloksasinin omeprazol içeren tedavi edici ürünlerle birlikte uygulanması, siprofloksasinin C<sub>max</sub> ve EAA değerlerinde hafif bir düşüşe yol açabilir.

###### Tizanidin

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

###### Teofilin

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

###### Diğer ksantin türevleri

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

###### Metotreksat

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

### Fenitoin

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

### NSAİİ (Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar)

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

### Siklosporin

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

### Vitamin K antagonistleri

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

### Glibenklamid

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

### Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP 450 1A2 izozim 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.).

### Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere 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. Siprofloksasinle eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili yan etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4.).

### Lidokain

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

### Klozapin

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

### Sildenafil

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

### **Ornidazol**

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

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

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

Ornidazol vekuronyum bromürün kas gevşetici etkisini uzatır.

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

#### *Siprofloksasin*

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir

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

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

#### **Gebelik dönemi**

#### *Siprofloksasin*

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

#### *Ornidazol*

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

#### **Laktasyon dönemi**

#### *Siprofloksasin*

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



### *Ornidazol*

Ornidazol'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ornidazol'un süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ORNİSASİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ORNİSASİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

#### *Siprofloksasin*

#### *Sıçanlarda fertilite çalışmaları:*

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

#### *Embriyotoksitate çalışmaları:*

Siprofloksasinin embriyotoksik ve teratojen etkisi bulunmamıştır.

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

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

### *Ornidazol*

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

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

### *Siprofloksasin*

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

### *Ornidazol*

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

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### *Siprofloksasin*

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

Siprofloksasin kullanımında bildirilen ADR sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sıralamasına göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan: Mikotik süper enfeksiyonlar

Seyrek: Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlü sonuçlanabilen)

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

Yaygın olmayan: Eozinofili

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

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Hiperglisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

Seyrek: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon, halüsinasyon

Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

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

Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi, intrakraniyal hipertansiyon  
Bilinmeyen: Periferal nöropati ve polinöropati

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Görsel bozukluk

Çok seyrek: Görsel renk bozuklukları

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

Seyrek: Kulak çınlaması, işitme kaybı

Çok seyrek: İşitme azalması

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Taşikardi

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

### **Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop

Çok seyrek: Vaskülit

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

Seyrek: Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, diyare

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

Çok seyrek: Pankreatit

### **Hepatobilyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı

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

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

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

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Işık duyarlılığı reaksiyonları, spesifik olmayan veziküller

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

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

Yaygın olmayan: Artralji (eklem ağrısı)

Seyrek: Miyalji, artrit, kas-iskelet ağrısı

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

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

Yaygın olmayan: Renal bozukluk

Seyrek: Hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit, akut renal yetmezlik

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

Yaygın: Enfeksiyon

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

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

Çok seyrek: Yürüyüş bozukluğu

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

Seyrek: Anormal protrombin seviyesi, amilaz artışı

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

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

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

Yaygın	Kusma, transaminazlarda geçici artış, döküntü
Yaygın olmayan	Trombositopeni, trombositemi, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, parestezi ve disestezi, hipoestezi, nöbetler, vertigo, görme bozuklukları, işitme kaybı, taşikardi, vazodilatasyon, hipotansiyon, geçici hepatik yetmezlik, sarılık, renal yetmezlik, ödem

Seyrek	Pansitopeni, kemik iliği depresyonu, anafilaktik şok, psikotik reaksiyonlar, migren, koku alma bozuklukları, işitme azalması, vaskülit, pankreatit, karaciğer nekrozu, peteşi, tendon yırtılması
--------	--

### *Ornidazol*

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Seyrek: Lökopeni

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Tat alma bozukluğu

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Sarılık, anormal karaciğer fonksiyon testleri

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

Seyrek: Kaşıntı ve cilt reaksiyonları

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### *Siprofloksasin*

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

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

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

## Ornidazol

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

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

#### Siprofloksasin

Farmakoterapötik grup: Fluorokinolonlar

ATC kodu: J01MA02

Siprofloksasin sentetik, geniş spektrumlu bir kinolon antibakteriyel ajandır.

#### Etki Mekanizması

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

#### Direnç Mekanizması

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

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

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

#### Siprofloksasine *in vitro* Duyarlılık

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

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

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

<i>Bacillus anthracis</i>	(birçok suşu sadece orta derecede duyarlıdır)
<i>Enterococcus faecalis</i>	(metisiline-duyarlı)
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	

### **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>

\*Klinik olarak etkililiği 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*, *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

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

*Ornidazol*

Farmakoterapötik grubu: Antiprotozoal ilaçlar-Amebiasis ve diğer protozoal hastalıklarda kullanılan ajanlar

ATC kodu: P01AB03

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

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### *Siprofloksasin*

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 µg/mL'dir; her 12 saatte bir intravenöz 400 mg siprofloksasin uygulanmasını takiben kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu ise 4.56 µg/mL'dir. Her iki rejim için kararlı durumdaki ortalama vadi serum konsantrasyonu 0.2 µg/mL'dir. 6-16 yaşları arasındaki 10 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada, 12 saat ara ile yapılan 10 mg/kg dozundaki, 30 dakikalık 2 intravenöz enfüzyonu takiben ulaşılan pik plazma konsantrasyonu 8.3 µg/mL'dir ve vadi konsantrasyonları 0.09-0.26 µg/mL arasında değişkenlik gösterir. İkinci intravenöz enfüzyondan sonra, 12 saatte bir uygulanan 15 mg/kg'lık oral tedaviye geçirilen hastalar ilk oral dozdan sonra 3.6 µg /mL'lik bir ortalama pik konsantrasyonuna ulaşır. Siprofloksasin'in pediatrik hastalara uygulanmasını takiben -kıkırdak üzerindeki etkileri dahil- uzun dönem güvenilirlik verileri sınırlıdır (İlave bilgi için, "Özel Uyarılar ve Önlemler" bölümüne bakınız).

#### Emilim:

İntravenöz infüzyondan sonra maksimum serum konsantrasyonuna infüzyonun sonunda ulaşır. 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 dk. inf.)	200 mg/L iv (30 dk. inf.)	400 mg/L iv (60 dk. inf.)
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 metabolitlerinin birikmediği görülmüştür.

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

400 mg siprofloksasinin 60 dakika 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 biyoşdeğerdir.

#### 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**

	<b>İdrar</b>	<b>Feçes</b>
<b>Siprofloksasin</b>	61.5	15.2
<b>Metabolitler (M1-M4)</b>	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.

#### *Ornidazol*

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

Dağılım: Ornidazolün plazma proteinlerine bağlanma oranı %13'tür. Ornidazol serebrospinal sıvıya, vücut sıvılarına ve dokulara etkili konsantrasyonlarda geçer. Farklı endikasyonlara göre plazma konsantrasyonlarının (6-36 mg/L) optimal aralıktadır. Sağlıklı gönüllülerde her 12 saatte bir 500 mg veya 1000 mg'lık dozun tekrarlanarak uygulaması sonrası, birikme faktörü 1.5-2.5 olarak hesaplanmıştır.

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

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

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Ornidazol, doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

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

Böbrek yetmezliği: Ornidazol farmakokinetiği böbrek yetmezliğinde değişmez. Dolayısıyla böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Ornidazol hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılır. Eğer günlük doz 2 g/gün ise ilave bir doz olarak 500 mg ornidazol uygulanmalıdır veya günlük doz 1 g/gün ise 250 mg ornidazol ilave bir doz olarak hemodiyalize başlamadan önce uygulanmalıdır.

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

#### *Siprofloksasin*

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

#### **Artiküler tolerabilite:**

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

#### *Ornidazol*

Geçerli değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Sodyum nişasta glikolat

Kroskarmelloz sodyum

Povidon

Magnezyum stearat

Silika kolloidal susuz

Talk

Mısır nişastası

Film Kaplama içeriđi;  
Laktoz monohidrat  
Hipromelloz (E464)  
Titanyum dioksit (E171)  
Demir oksit sarı (E172)  
Triasetin  
Demir oksit siyah (E172)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Yeterli veri yoktur.

## **6.3. Raf mr**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru ortamda saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi:**

10 tablet içeren Őeffaf PVC/Alu blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GENERİCA İlaç San. ve Tic. A.Ő.

Maslak-Sarıyer/İSTANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/146

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

İlk ruhsat tarihi: 23.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**