

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CIPROXIN® XR 1000 mg modifiye salım tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir tablet, 1000 mg siprofloksasine eşdeğer 669.4 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat ve 506.0 mg siprofloksasin hidrat içerir. Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Modifiye salım tableti

Beyaz kaplı, oval tablet, bir yüzünde "C 1000 QD", diğer yüzünde "BAYER" işareti bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 - Terapötik endikasyonlar

CIPROXIN XR,

- Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında ve siprofloksasine duyarlı organizmaların neden olduğu komplike olmayan, akut piyelonefritte endikedir.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımlarına ilişkin güncel resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Hekim tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde, komplike üriner sistem enfeksiyonlarında ve komplike olmayan akut piyelonefrit tedavisinde, 7-14 gün boyunca, günde 1 tablet 1000 mg CIPROXIN XR uygulanır.

Tedavi süresi:

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

Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında veya komplike olmayan akut piyelonefrit tedavisinde CIPROXIN XR ile ortalama tedavi süresi, 7-14 gündür.

Uygulama şekli:

Tabletler, kullanım için ezilmemeli, kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir. Tabletler, bir miktar sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır.

Yemek zamanlarından bağımsız olarak alınabilir.

Aç karına alındığında etkin madde daha hızlı absorbe edilir. Bu durumda, siprofloksasin ile süt ürünleri veya mineral katkılı içeceklerin (örn: süt, yoğurt, kalsiyum destekli portakal suyu) aynı anda kullanılması siprofloksasinin absorpsiyonunu azaltabilir. Bu yüzden, siprofloksasinin bu şekilde kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, öğün sırasında alınan kalsiyum, siprofloksasinin absorpsiyonunu anlamlı derecede etkilemez.

Hastalığa bağlı veya diğer nedenlerle tablet alamayan hastalara intravenöz formda siprofloksasin verilmesi önerilir. İntravenöz uygulamadan sonra tedavi, oral yolla sürdürülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensinin 31-60 ml/dak/1.73 m² veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1.4 - 1.9 mg/100 ml olduğu durumlarda, CIPROXIN XR için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1.73 m² ye eşit veya daha az veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2.0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu hasta popülasyonunda kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği + hemodiyaliz:

Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1.73 m²'ye eşit veya daha az veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2.0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu hasta popülasyonunda kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği + SAPD (Sürekli Ayaktan Periton Diyaliz):

Kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği birlikte olduğunda:

Kreatinin klerensinin 31-60 ml/dak/1.73 m² veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1.4-1.9 mg/100 ml olduğu durumlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1.73 m²'ye eşit veya daha az veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2.0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu hasta popülasyonunda kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

CIPROXIN XR'nin çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde kullanımının güvenliliği ve etkililiği gösterilmemiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Geriatrik popülasyon (> 65 yaş):

Yaşı ilerlemiş hastalar, hastalığın şiddeti ve kreatinin klerensi göz önüne alınarak mümkün olduğunca düşük dozlar almalıdırlar (ayrıca bkz. "Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar").

4.3 - Kontrendikasyonlar

Siprofloksasin etkin maddesine veya diğer kinolon türevi kemoterapötiklere ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır (bkz. 6.1 Yardımcı Maddeler)

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

4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1.73 m² ye eşit veya daha az veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2.0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu) kullanımı önerilmez (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pediyatrik kullanım

Aynı gruptaki diğer tıbbi ürünler gibi siprofloksasinin gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğu kistik fibrozis olan 18 yaşından küçük hastalarda siprofloksasin kullanımı (modifiye salım tableti dışındaki siprofloksasin formülasyonları, süspansiyon ve infüzyon çözeltileri) ile ilgili güvenlik verilerinin analizinde ilaca bağlı kıkırdak hasarı veya artiküler hasar görülmemiştir.

18 yaşın altındaki hastalarda, CIPROXIN XR 'ın kullanımı önerilmemektedir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hepatobilier sistem

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

Direnç

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşikar süper enfeksiyonla birlikte veya süper enfeksiyon olmaksızın siprofloksasine direnç gösteren bakteriler izole edilebilir. Uzun süreli tedaviler sırasında ve hastane enfeksiyonları ve/veya *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar tedavi edilirken siprofloksasin seçilmesi siprofloksasine dirençli bakteriler açısından farklı bir risk oluşturabilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

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

Kardiyak bozukluklar

Siprofloksasin QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (bakınız kısım 4.8). Yaşlı hastalar QT intervali üzerindeki ilaçla ilişkili etkilere genellikle daha duyarlı olabilirler. Siprofloksasinin QT intervalinde uzamaya neden olabilen ilaçlarla (ör, sınıf IA ya da III antiaritmikler) eşzamanlı kullanımında ya da torsade de pointes açısından risk taşıyan hastalarda (ör, bilinen QT uzaması, düzeltilememiş hipokalemi) gerekli önlemler alınmalıdır.

Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda derhal hekime bilgi verilmelidir.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar çok ender olarak hayati şok durumuna kadar ilerleyebilir. Bu olay bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra görülebilir. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve tıbbi tedaviye (şok tedavisi) geçilmelidir.

Gastrointestinal sistem

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

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

Kas-iskelet sistemi

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

Çoğunlukla yaşlılarda ya da önceden glukokortikoid ilaçlarla sistemik tedavi görenlerde tendon yırtılması (özellikle aşil tendonu) bildirilmiştir.

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

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

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

Santral Sinir sistemi (SSS)

Siprofloksasin, epileptik hastalarda daha önce santral sinir sistemi (SSS) bozukluğu olan (örn. düşük konvülsiyon eşiği, anamnezde konvülsiyon, azalmış serebral kan akımı, beyinde yapısal değişim veya inme) hastalarda, olası santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle, ancak tedavinin fayda/risk oranı gözetilerek kullanılmalıdır.

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

Cilt

Siprofloksasinin ışığa duyarlılık reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle siprofloksasin alan hastalar doğrudan gün ışığına veya UV ışığına maruz bırakılmamalı ve ışığa duyarlılık reaksiyonları (güneş yağına benzer cilt reaksiyonları) ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Sitokrom P450

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

Testlerle etkileşim

Siprofloksasinin *in vitro* potensi mikobakteriyel üremeyi baskılayarak *Mycobacterium* spp. kültür testiyle etkileşebilir ve siprofloksasin kullanmakta olan 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 arttırabilirler. Bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

4.5 - Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Sınıf IA ya da III antiaritmikler

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

Şelasyon kompleksi formülasyonları

Oral yolla siprofloksasin ile birlikte multivalen katyon içeren tıbbi ürünler ve mineral ilaveleri (örn. kalsiyum, magnezyum, alüminyum, demir), polimerik fosfat bağlayıcılar (örn. sevelamer, lantanyum karbonat), sukralfat veya antasitler ve kuvvetli tamponlanmış ilaçlar (örn. didanozin tablet) alındığında siprofloksasin absorpsiyonu azalır. Birlikte kullanımı gerektiğinde siprofloksasin diğer ilaçlardan 1-2 saat önce veya en az 4 saat sonra verilmelidir.

Bu sınırlama H₂ reseptör blokleri sınıfı antasit ilaçlar için geçerli değildir.

Gıda ve süt ürünleri

Siprofloksasin ile sadece süt ürünleri veya mineral katkı içeceklerin (örn: süt, yoğurt, kalsiyum destekli portakal suyu) aynı anda kullanılması, siprofloksasinin absorpsiyonunu azaltabilir. Bu yüzden, siprofloksasinin bu şekilde kullanımından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, öğün sırasında alınan kalsiyum, siprofloksasinin absorpsiyonunu anlamlı derecede etkilemez.

Probenesid

Probenesid, siprofloksasinin renal atılımını engeller. Probenesid içeren tıbbi ürünler ile siprofloksasinin birlikte kullanımı siprofloksasinin serum konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

Metoklopramid

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

Omeprazol

Siprofloksasin ile omeprazol içeren tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması, siprofloksasinin C_{maks} 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_{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. Tizanidin içeren tıbbi ürünler, siprofloksasinle birlikte uygulanmamalıdır (Ayrıca "4.3 Kontrendikasyonlar" bölümüne bakınız).

Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tıbbi 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 tıbbi ürünün birlikte kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer ksantin türevleri

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

Metotreksat

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

NSAİİ (Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar)

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

Siklosporin

Eş zamanlı siprofloksasin ve siklosporin içeren tıbbi 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 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 antagonistiyile (ör, varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

Glibenklamid

Özel vakalarda birlikte siprofloksasin ile glibenklamid içeren tıbbi ürünlerin kullanımı, glibenklamidin etkisini (hipoglisemi) artırabilir.

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. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 olmuştur. Siprofloksasinle eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili yan etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (bakınız 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Lidokain

Sağlıklı gönüllülerde lidokain içeren tıbbi ürünlerin CYP450 1A2 izozimi inhibitörü olan siprofloksasin ile eşzamanlı kullanımının, intravenöz lidokain klerensini % 22 azalttığı gösterilmiştir. Lidokain tedavisi iyi tolere edilmesine karşın, 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 (4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sildenafil

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

Fenitoin

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

4.6 - Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Siprofloksasinin 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:

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

Hayvan çalışmalarında teratojen etki (malformasyonlar) görülmemiştir.

Laktasyon dönemi:

Siprofloksasin anne sütüne geçer. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin emzirme sırasında kullanılmamalıdır (bakınız 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Üreme yeteneği / Fertilite:

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için bakınız 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri.

4.7 - Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 - İstenmeyen etkiler

Siprofloksasinle (oral veya parenteral) yürütülen klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyonlar (ADR) CIOMS III sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır (n= 51721 hasta, 15.05.2005).

Siprofloksasin kullanımında bildirilen ADR sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuştur. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $\leq 1/1,000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$), bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilememiştir).

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mikotik süper enfeksiyonlar

Seyrek: Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlle sonuçlanabilen)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili

Seyrek: Lökopeni, 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, depresyon, halüsinasyon

Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Parestezi ve disestazi, hipoestazi, tremor (titreme), nöbetler, vertigo

Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestazi, intrakraniyal hipertansiyon

Bilinmiyor: Periferik 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

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 eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Işığa duyarlılık 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

Seyrek: Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla aşıl tendonu), myasthenia gravis şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Renal bozukluk, hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

* Bu olaylar pazarlama sonrası dönemde rapor edilmiş ve çoğunlukla QT uzaması diğer risk faktörlerine sahip olan hastalar arasında gözlenmiştir.

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

Yaygın olmayan	Kusma, transaminazlarda geçici artış, döküntü
Yaygın	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 bozuklukları, işitme azalması, vaskülit, pankreatit, karaciğer nekrozu, peteşi, tendon rüptürü

4.9 - Doz aşımı ve tedavisi

Bazı durumlarda akut, aşırı doz belirtisi olarak reversibl renal toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle rutin acil önlemlerin dışında renal fonksiyonun izlenmesi ve siprofloksasin absorpsiyonunun azalması için magnezyum veya kalsiyum içeren antasitlerin verilmesi önerilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Florokinolonlar

ATC kodu: J01MA 02

Siprofloksasin sentetik, geniş spektrumlu bir kinolon antibakteriyel ajandır.

Etki mekanizması

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

Direnç Mekanizması

Siprofloksasine *in vitro* direnç, aslen bakteriyel topoizomeraazlardaki ve DNA girazdaki hedef bölge mutasyonları sonucunda olur ve çok adımlı mutasyonlar ile yavaşça gelişir. Tekli mutasyonlar, klinik dirençten ziyade azalan duyarlılığın bir sonucu olabilir, ancak çoklu mutasyonlar genel olarak siprofloksasine karşı gelişen klinik dirençten ve kinolon sınıfı arasındaki çapraz dirençten kaynaklanmaktadır.

Geçirgenlik bariyeri (*Pseudomonas aeruginosa*'da yaygındır) ve dışa akım mekanizmaları gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları, siprofloksasin duyarlılığını etkileyebilir. *Qnr* geni tarafından kodlanmış plazmid-aracılı direnç bildirilmiştir. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri etkisiz kılan direnç mekanizmaları siprofloksasinin antibakteriyel etkililiğini 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>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	(metisiline-duyarlı)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus spp.</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 ducreyi</i>	<i>Shigella spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vibrio spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>	<i>Yersinia pestis</i>

Anaerobik Mikroorganizmalar:

Mobiluncus

Diğer Mikroorganizmalar:

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Aşağıdaki mikroorganizmalar, siprofloksasine karşı değişik seviyelerde duyarlılık gösterirler:

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*.

Aşağıdaki mikroorganizmalar siprofloksasine karşı doğal dirençli kabul edilmektedirler:

Staphylococcus aureus (metisiline-dirençli) and *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, Anaerobik mikroorganizmalar (Beklenenler; *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*).

5.2 - Farmakokinetik özellikler

Emilim:

CIPROXIN XR modifiye salım tabletleri, hızlı salım tabletlerine kıyasla daha yavaş bir hızda ilaç salımı için formüle edilmiştir. Dozun yaklaşık %35'i hızlı salım

katmanı içinde yer alır, dozun kalan %65'i ise yavaş salım katmanı içindedir. CIPROXIN XR modifiye salım tabletleri, tablet incebarsağın distal bölümüne ulaşmadan önce, tüm dozu salıverecek şekilde dizayn edilmiştir. Yemeklerle birlikte alındığında CIPROXIN XR tabletlerinin farmakokinetik özellikleri değişmez.

CIPROXIN XR 1000 mg modifiye salım tabletlerinin salımını takiben, siprofloksasin hızla ve neredeyse tamamen absorbe olur. Tek dozu takiben plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) 15.3 mg.saat/L'dir (geometrik ortalama). 2.70 mg/L değerindeki (geometrik ortalama) maksimum plazma konsantrasyonları, doz uygulamasından sonraki 1 – 4 saat arasında sağlanır.

Kararlı durumda, relatif biyoyararlanım yaklaşık %97'dir (%90 C.I: %91-105). Bu da formülasyonun, günde 2 defa 500 mg'lık standard tedavi şeklinde verilen eşdeğer potesteki doza, sistemik etki açısından eşdeğer olduğunu kanıtlamaktadır. Kararlı durumda, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) bakımından ilaca maruz kalma yaklaşık 16.0 mg*saat/L'dir (geometrik ortalama). Modifiye salım tabletinin bir kez uygulanması şeklindeki günlük tedavi sırasında, 1000 mg'lık dozun alınmasından sonra, 1-4 saat içinde yaklaşık 3.0 mg/L'lik (geometrik ortalama) pik konsantrasyonlarına ulaşılır. Terminal yarılanma ömrü, yaklaşık 5 saattir. Doz intervali sonunda, kararlı durum vadi siprofloksasin plazma konsantrasyonları 0.087 mg/L'dir (geometrik ortalama).

Kararlı durumda ilaç birikmesi gözlenmez.

CIPROXIN XR 1000 mg modifiye salım tabletinin günde 1 defa uygulanmasından sonraki temsili tek doz ve kararlı durum siprofloksasin idrar konsantrasyonları, aşağıdaki tabloda sunulmuştur (ortalama aralık).

Siprofloksasin Dozu Sonrası Zaman (sa)

(idrar toplama zaman intervalinin orta noktası [toplama intervali])

	Orta-nokta	Toplama İntervali	Orta-nokta	Toplama İntervali	Orta-nokta	Toplama İntervali	Orta-nokta	Toplama İntervali
	2	0 – 4	6	4 – 8	10	8 – 12	18	12 – 24

Siprofloksasin konsantrasyonu (mg/L)

	ortala ma	aralık	ortala ma	aralık	ortala ma	aralık	ortala ma	aralık
Tek doz	397	70 – 1614	294	30 – 1586	121	11 – 581	58	8.6 – 198
Kararlı durum	589	108 – 3030	359	26 – 1991	160	36 – 843	65	5.3 – 204

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.

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen tek dozlu bir çalışmada, CIPROXIN XR 1000 mg'ın uygulanmasını takiben, siprofloksasinin prostat dokuya penetrasyonu gösterilmiştir. Uygulamadan bir ve üç saat sonra, ortalama siprofloksasin konsantrasyonları 4 µg/g'dan daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Küçük 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 itrah edilir.

Oral uygulama sonrası siprofloksasin atılımı (Doza % oranı)

	İdrar	Feçes
Siprofloksasin	44.7	25.0
Metabolitler (M1-M4)	11.3	7.5

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 metabolizasyon kadar aktif transintestinal sekresyona bağlıdır. Dozun % 1'i safra yoluyla atılır ve siprofloksasin safrada yüksek konsantrasyonda bulunur.

5.3 - Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

Oral yolla verildikten sonra siprofloksasinin akut toksisitesi çok düşük olarak sınıflandırılmıştır. İntravenöz infüzyon ile verildikten sonra türlere göre bulunan LD₅₀ değerleri 125-290 mg/kg arasındadır.

Türler	Uygulama	LD₅₀ (mg/kg)
Fare	PO ^a	yaklaşık 5000
Sıçan	PO	yaklaşık 5000
Tavşan	PO	yaklaşık 2500
Fare	IV ^b	yaklaşık 290
Sıçan	IV	yaklaşık 145
Tavşan	IV	yaklaşık 125
Köpek	IV	yaklaşık 250

^aPO: oral

^bIV: intravenöz

Kronik toksisite

Subakut tolerans çalışmaları (4 hafta)

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

Parenteral uygulama: Yüksek doz grubunda (sıçan 80 mg/kg, maymun 30 mg/kg) idrar sedimentinde siprofloksasin içeren kristaller görülmüştür. Keza renal tübüllerde kristal benzeri çökeltilere bağlı yabancı cisim reaksiyonları değişiklikleri bulunmuştur.

Gözlenmiş tübüler değişiklikler siprofloksasinin primer toksik etkisi olarak değerlendirilmemiş, distal renal tübülüs sisteminde kristal kompleksi çökmesine bağlı sekonder enflamatuvar yabancı cisim reaksiyonları olarak değerlendirilmiştir.

Subkronik tolerans çalışmaları (3 ay)

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

Parenteral uygulama: Sıçanlarda gözlenen renal tübülüs değişiklikleri bazı olgularda çok hafif olmasına rağmen, her doz grubunda görülmüştür. Maymunlarda ise sadece en yüksek doz grubunda (18 mg/kg) eritrosit sayımı ile hemoglobin değerinde hafif azalma ile birlikte gözlenmiştir.

Kronik tolerans çalışmaları (6 ay)

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

Parenteral uygulama: Maymunlarda en yüksek doz grubunda (20 mg/kg) hafifçe yükselmiş üre ve kreatinin düzeyleri ile distal renal tübülüslerde değişiklikler gözlenmiştir.

Karsinojenite

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

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda fertilite çalışmaları

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

Embriyotoksosite çalışmaları

Siprofloksasinin embriyotoksik ve teratojenik etkisi bulunmamıştır.

Sıçanlarda doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim

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

Mutajenite

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

Salmonella: Mikrozoim testi (Negatif)

E.coli: DNA onarım testi (Negatif)

Fare lenfoma hücresi ileri mutasyon testi (Pozitif)

Çin kobayı V79 hücre HGPRT testi (Negatif)

Suriye kobayı embriyo hücre transformasyon testi (Negatif)

Saccharomyces cerevisiae: Nokta mutasyon testi (Negatif), Mitotik çaprazlama ve gen konversiyonu testi (Negatif)

Sıçan hepatosit primer kültür DNA onarım testi - UDS (Pozitif)

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

Sıçan hepatosit DNA onarım testi

Mikronukleus testi (Fare)

Dominant letal testi (Fare)

Çin kobayı kemik iliği

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

Özet olarak siprofloksasinin anlamlı mutajenik potansiyeli olmadığı görülmüştür.

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

Özel tolerans çalışmaları

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

Renal tolerans

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

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

Renal tübülüslerde kristal çökmesi hemen ve otomatik olarak böbrek hasarına yol açmaz. Hayvan çalışmalarında böbrek hasarları sadece yüksek dozlarda ve buna göre yüksek kristalüri ile meydana gelmiştir. Örneğin, kristalüriye her zaman yol açmalarına rağmen, çok yüksek dozlar bile zarar görülmeden 6 ay boyunca iyi tolere edilmiş ve distal renal tübüllerde yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir.

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

Artiküler tolerans çalışmaları

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

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

Kataraktojenik etkileri araştırma çalışmaları

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

Retina tolerans çalışmaları

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 - Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon
Magnezyum stearat
Silika koloidal anhidroz
Hipromelloz 15 cP
Süksinik asit
Polietilen glikol
Titanyum dioksit

6.2 - Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 - Raf ömrü

36 ay

6.4 - Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği

PP/Alu folyo, 7 tabletlik blister ambalajlarda.

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

İmhası için özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. **RUHSAT SAHİBİ**
Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye-İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 528 36 12

8. **RUHSAT NUMARASI:**
118 / 77

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 24.11.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. **KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**