

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFACİD 200 mg/100 mL IV infüzyon için çözelti içeren flakon
Steril-Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon (100 mL) 200 mg Siprofloksasin'e eşdeğer 254 mg Siprofloksasin laktat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür.....900 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Şeffaf cam flakona doldurulmuş steril, apirojen, berrak, renksiz veya çok açık sarı renkli çözelti

İnfüzyon çözeltisinin pH değeri 3.5 ila 4.6 aralığındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

●Siprofloksasine duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar

●Solunum yolu enfeksiyonları:

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

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

- Göz enfeksiyonlarında (bakteriyel 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 immünoşüpresiflerle tedavi gören veya nötroopenik hastalarda) veya enfeksiyon

- riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaktik olarak,
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların selektif intestinal dekontaminasyonunda.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımlarına ilişkin güncel 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 kullanımı, antimikrobiyal duyarlılık verilerine göre sadece siprofloksasine duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ile kısıtlanmalıdır.

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

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

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

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

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

İnsanda ulaşılan siprofloksasin serum konsantrasyonları, klinik yararın önceden belirlenmesini sağlar ve siprofloksasinin solunum yoluyla geçen şarbonda kullanılmasının temelini oluşturur. (bakınız "5.1. Farmakodinamik Özellikler Bölümü – Solunum Yoluyla Geçen Şarbon – İlave Bilgi")

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

Endikasyon	Yetişkinler için günlük ve tek dozla (mg siprofloksasin intravenöz)	Tedavi süresi (mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçiş dahil)
Solunum yolu enfeksiyonları (ciddiyetine ve organizmaya göre)	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7-14 gün
Üriner sistem enfeksiyonları –akut, komplike olmayan piyelonefrit –Komplike olan	2 x 200 - 400 mg 2 x 400 mg - 3 x 400 mg	7-21 gün 7-21 gün
<u>Genital enfeksiyonlar</u> - Adneksit, akut <u>prostatit</u> , <u>epididimoorsit</u>	2 x 400 mg - 3 x 400 mg	14-28 gün

Diyare	2 x 400 mg	1-5 gün
Diğer enfeksiyonlar (bkz. 4.1. Terapötik endikasyonlar)	2 x 400 mg	7-14 gün
Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar, örneğin; – Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar – Septisemi Özellikle <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> ve Streptokoklar varlığında	3 x 400 mg	7-14 gün
Kemik ve eklem enfeksiyonları (ör. Osteomyelit)	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Maksimum 3 ay (osteomyelitte maksimum 2 ay)
İmmüno depresyonlu hastalar	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Tüm nötropenik dönem boyunca
Karın içi enfeksiyonlar	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	5-14 gün
Solunum yoluyla geçen (<i>Bacillus anthracis</i> 'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon	2 x 400 mg	60 gün

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

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

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

Klamidya enfeksiyonlarında tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.

Solunum yoluyla geçen şarbonun siprofloksasin (IV veya oral) ile toplam tedavi süresi 60 gündür.

Uygulama şekli:

İntravenöz

Siprofloksasin IV infüzyon ile 60 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır. Geniş bir vene yavaş infüzyon, hastanın rahatsızlığını en aza indirir ve venöz iritasyon riskini azaltır.

İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya diğer geçimli infüzyon çözeltileri ile karıştırılarak verilebilir. % 0.9 NaCl içeren Siprofloksasin infüzyon çözeltisi serum fizyolojik, Ringer çözeltisi, Ringer laktat çözeltisi, %5 ve %10 glukoz çözeltisi, %10 fruktoz çözeltisi,

%0.225 veya %0.45 NaCl içeren %5 glukoz çözeltisi ile geçimlidir. Belirtilen infüzyon çözeltileri ile karıştırıldığında, mikrobiyolojik açıdan ve ışık duyarlılığı açısından karıştırıldıktan sonra kısa süre içinde uygulanmalıdır.

Diğer infüzyon çözeltileri ve tedavi edici ürünler için geçimli olduğu belirlenmedikçe, ayrı olarak uygulanmalıdır. Çökme, bulanıklaşma ve renk değişikliği gibi olaylar geçimsizliğin görsel belirtileridir.

Çözeltinin pH'sında fiziksel veya kimyasal açıdan stabil olmayan penisilinler, heparin çözeltisi gibi infüzyon çözeltileri ve tedavi edici ürünler ile geçimsizlik görülebilir. Siprofloksasin çözeltisinin pH'sı 3.5 - 4.6 olduğundan, bilhassa alkali pH'ya ayarlanmış çözeltilerle geçimsizlik ortaya çıkar (Siprofloksasin çözeltisinin pH'sı 3.5 - 4.6 aralığındadır).

Bir defalık kullanım içindir. Kullanılmayan kısmı atınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hasta popülasyonları	Kreatinin klerensi (mL/dk/1.73m ²)	Serum kreatinin konsantrasyonu (mg/100 mL)	Günlük intravenöz doz (mg/gün)
Böbrek yetmezliği	30-60	1.4-1.9	800 mg
	< 30	2	400 mg
Böbrek yetmezliği + hemodiyaliz	30-60	1.4-1.9	800 mg (diyalizden sonra)
	< 30	2	400 mg (diyalizden sonra)
Böbrek yetmezliği + SAPD (Sürekli ayaktan periton diyalizi)	Diyalizata siprofloksasin intravenöz infüzyon çözeltisi ilavesi (intraperitonal): Diyalizatın her litresi için 50 mg siprofloksasin olup, 6 saatte bir, günde 4 kez uygulanır.		
Karaciğer yetmezliği	Doz ayarlamasına gerek yoktur.		
Böbrek ve karaciğer yetmezliği birlikte olduğunda	30-60	1.4-1.9	800 mg
	< 30	2	400 mg

Çocuklar:

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

Pediyatrik popülasyon:

Kistik fibrozis:

5-17 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda kistik fibrozisin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinin tedavisinde elde edilen klinik ve farmakokinetik veriler, günde üç defa intravenöz 10 mg/kg dozunda (maksimum doz 1200 mg) kullanımının uygun olduğunu göstermiştir.

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

Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit:

Komplike üriner sistem enfeksiyonları veya piyelonefrit için önerilen doz, 8 saatte bir intravenöz 6-10 mg/kg (maksimum doz 400 mg)'dir.

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

Solunum yoluyla geçen (Bacillus anthracis'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon: Günde 2 defa 10 mg/kg'lık intravenöz doz uygulanır. Bir defada uygulanan maksimum doz 400 mg'ı aşmamalıdır (Maksimum günlük doz 800 mg'dır).

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

Solunum yoluyla geçen şarbonun siprofloksasin (IV veya oral) ile toplam tedavi süresi, 60 gündür.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

ROFACİD, etkin madde siprofloksasin veya diğer kinolon türevi kemoterapötiklere ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır (bakınız "6.1. Yardımcı maddelerin listesi").

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları

Streptococcus pneumoniae'ya karşı etkinliğinin yetersiz olmasına bağlı olarak siprofloksasin 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 siprofloksasine direnç prevalansı hakkında yerel bilgileri edinmek ve laboratuvar testleri temelinde duyarlılığı doğrulamak önem taşır.

Intra-abdominal enfeksiyonlar

Siprofloksasinin ameliyat sonrası intra-abdominal enfeksiyonların 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 antimikrobiyal maddelerle birlikte kullanılmalıdır.

Kardiyak bozukluklar

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

Çocuklar ve ergenler

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

Aynı gruptaki diğer tedavi edici ürünler gibi siprofloksasinin gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğu kistik fibrozis olan 18 yaşından küçük hastalarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili güvenilirlik verilerinin analizinde ilaca bağlı kıkırdak hasarı veya artiküler hasar görülmemiştir. Eklemler ve/veya çevresindeki dokular ile ilişkili 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 çalışma yapılmamıştır. Diğer endikasyonlar için klinik deneyim sınırlıdır.

Solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon endikasyonu ile ilgili yapılan risk-yarar değerlendirmeleri, siprofloksasinin pediyatrik hastalarda kullanımının uygun olduğunu göstermektedir. Solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon endikasyonunda pediyatrik hastalarda kullanım dozu için "5.1. Farmakodinamik Özellikler Bölümü – Solunum Yoluyla Geçen Şarbon – İlave Bilgi" kısmına bakınız.

P. aeruginosa enfeksiyonu 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 düşünülmelidir 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 pediatrik hastalara uygulanmasının uygun olduğunu göstermektedir. Solunum yoluyla geçen şarbona pediatrik hastalara uygulanacak doz için, "Pozoloji ve uygulama şekli" ve "Farmakodinamik özellikler-Solunum Yoluyla Geçen Şarbon-İlave Bilgi" bölümlerine bakınız.

Aşırı duyarlılık

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

Gastrointestinal sistem

Tedavi sırasında veya daha sonra ciddi ve inatçı diyare görüldüğünde, bu belirti ciddi intestinal hastalığı gizleyebileceğinden (ölümle sonuçlanabilen hayati pseudomembranoz 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

Siprofloksasin, 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 ekstremitayı istirahat halinde tutmak ve uygun olmayan herhangi bir fiziksel egzersizden kaçınmak önemlidir (aksi halde tendon kopması riski artabilir).

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

Miyastenia Gravis'in şiddetlenmesi

Fluorokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve Miyastenia Gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Fluorokinolon kullanılan Miyastenia Gravis'li hastalarda ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar fluorokinolon ile ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde Miyastenia Gravis bulunan hastalar fluorokinolon kullanmaktan kaçınmalıdır.

Santral sinir sistemi (SSS)

Kinolonların nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşliğini 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.

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 siprofloksasin kesilmeli ve derhal hekim bilgilendirilmelidir.

Cilt

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

Sitokrom P450

Siprofloksasin, CYP 450 1A2 enzimlerinin orta derecede bir inhibitörü olarak bilinmektedir. Aynı enzimatik yolu kullanarak metabolize olan diğer tedavi edici ürünlerle (ör. teofilin, metilksantinler, kafein, duloksetin, klozapin, ropinirol) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Tizanidinin siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Metabolik klerenslerinin siprofloksasin tarafından inhibisyonuna bağlı olarak artan plazma konsantrasyonları ile ilişkili ilaca spesifik yan etkiler gözlenebilir (ayrıca 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 (ör. 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 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

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

Hepato-bilier sistem

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

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

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

Enjeksiyon yerinde reaksiyon

Siprofloksasinin IV uygulamasından sonra lokal reaksiyonlar bildirilmiştir. 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 IV uygulama kontrendike değildir.

Testlerle etkileşim

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

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.

İntravenöz formülasyonlar için NaCl yüklemesi

Bu tıbbi ürün her 200 mg’lık dozunda yaklaşık 354 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır. Sodyum alımının tıbbi sorun olduğu hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom gibi durumu olan hastalarda) ek sodyum yüklemesinde dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sınıf IA ya da III antiaritmikler

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

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_{maks} ve EAA deęerlerinde hafif bir dūşūşe yol açabilir.

Tizanidin

Sağlıklı bireylerde yapılan bir klinik çalışmada, tizanidin serum konsantrasyonlarında siprofloksasin ile birlikte verildiğinde bir artış gōrūlmūřtur. (C_{maks} artışı: 7 kat, aralık: 4-21 kat, EAA artışı:10 kat, aralık:6-24 kat). Artan serum konsantrasyonlarına bağlı olarak hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır. Tizanidin içeren tedavi edici ūrūnler, siprofloksasinle birlikte uygulanmamalıdır (bakınız “4.3. Kontrendikasyonlar”).

Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ūrūnlerin birlikte uygulanmaları serum teofilin dūzeyinde arzu edilmeyen artıřa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait yan etkiler ortaya çıkabilir ve nadiren bu etkiler hayati veya öldürücü olabilir. Eęer iki tedavi edici ūrūnün birlikte kullanımı gerekiyorsa serum teofilin dūzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun řekilde azaltılmalıdır (bakınız “4.4. Őzel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Dięer ksantin tūrevleri

Siprofloksasin ve kafein ya da pentoksifilin (okspentifilin) içeren ūrūnler eř zamanlı kullanıldıęında, sōz konusu ksantin tūrevlerinin serum konsantrasyonlarının arttıęı bildirilmiřtir.

Metotreksat

Siprofloksasin ile metotreksatın aynı anda uygulanması, metotreksatın renal tūbüllerden transportunu inhibe ederek metotreksatın plazma dūzeylerinde artışa yol açabilir. Bu metotreksat ile bağlantılı toksik reaksiyonların riskini artırabilir. Bu nedenle, metotreksat ile siprofloksasinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (ayrıca bakınız “4.4. Őzel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

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 çalıřmalarında çok yūksək dozlarda kinolonların (giraz inhibitōrleri) ve bazı steroid olmayan antiinflatuvar ilaçların (asetilsalisilik asit hariç) kombine kullanımının konvūlsiyonları tetikledięi gōrūlmūřtur.

Siklosporin

Eř zamanlı siprofloksasin ve siklosporin içeren tedavi edici ūrūnler verildięinde serum kreatinin dūzeyinde geçici yūkselme gōzlenmiřtir. Bu nedenle bu hastaların serum kreatinin dūzeyleri haftada iki kere kontrol edilmelidir.

Vitamin K antagonistleri

Siprofloksasinin bir vitamin K antagonistiyle eř zamanlı uygulaması, bu ilaçların antikoagūlan etkilerini artırabilir. Sōz konusu risk altta yatan enfeksiyona, hastanın yař ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir dolayısıyla siprofloksasinin INR (uluslararası normalize edilmiş oran) artışına katkısını belirlemek gūçtūr. Siprofloksasinin bir vitamin K antagonistiyle (ōr. varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık

sık izlenmelidir.

Glibenklamid

Özel vakalarda siprofloksasin ile glibenklamid içeren tedavi edici ürünlerin birlikte 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 (bakınız “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere bir CYP 450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eş zamanlı kullanımı ropinirolün C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84'lük artışa neden olmuştur. Siprofloksasinle eş zamanlı 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 tedavi edici ürünlerin CYP 450 1A2 izozimi inhibitörü olan siprofloksasin ile eş zamanlı kullanımının, intravenöz lidokain klerensini %22 azalttığı gösterilmiştir. Lidokain tedavisi iyi tolere edilmesine karşın, vaka raporlarında eş zamanlı uygulamada ortaya çıkabilecek siprofloksasin ile ilişkili muhtemel yan etkiler bildirilmektedir.

Klozapin

250 mg siprofloksasinin 7 gün süreyle klozapinle eş zamanlı uygulanmasını takiben, klozapin ve N-desmetilklozapin serum konsantrasyonları sırasıyla %29 ve %31 oranlarında artmıştır. Siprofloksasinle eş zamanlı kullanım sırasında ya da hemen sonrasında klinik sürveyans ve uygun klozapin doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (bakınız “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Sildenafil

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışmalarıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda fertilité çalışmaları:

Fertilité, yavrunun uterus içi ve doğum sonrası gelişimi ve F1 neslinin fertilitesi siprofloksasinden etkilenmemiştir.

Embriyotoksisite çalışmaları:

Siprofloksasinin embriyotoksik ve teratojen etkisi bulunmamıştır.

Sıçanlarda doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim:

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siprofloksasin de dahil olmak üzere fluorokinolonlar, SSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastanın araba ya da araç kullanma beceresinde azalmaya neden olabilir (bakınız “4.8. İstenmeyen etkiler”). Bu durum özellikle alkolle birlikte alındığında görülür.

4.8. İstenmeyen etkiler

Siprofloksasin kullanımı ile bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının 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 advers ilaç reaksiyonları “bilinmeyen” başlığı altında belirtilmiştir.

Enfeksiyonlar 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 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, disguzi (tat alma bozuklukları)

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

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

Bilinmeyen : 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

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, kusma

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

Çok seyrek : Pankreatit

Hepato-bilier 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 multiforma 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), Miyastenia Gravis şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Akut renal yetmezlik

Seyrek : Renal bozukluk, hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon ve infüzyon 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

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-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

Pediyatrik hastalar

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

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 dönüşlü renal toksisite bildirilmiştir.

Bu nedenle rutin acil önlemlerin yanında renal fonksiyonun izlenmesi ve siprofloksasin absorpsiyonunun azalması için Mg^{2+} veya Ca^{2+} içeren antasitlerin verilmesi önerilir.

Hemodiyaliz veya periton diyalizi ile sadece az miktarda (< % 10) siprofloksasin uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Fluorokinolonlar

ATC kodu : J01MA02

Siprofloksasin sentetik, geniş spektrumlu bir kinolon antibakteriyel ajandır.

Etki Mekanizması

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

Direnç Mekanizması

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

Geçirgenlik bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*'da yaygındır) ve efflux mekanizmaları gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları

siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir. *Qnr* geni tarafından kodlanmış plazmid-aracılı direnç bildirilmiştir. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri etkisiz kılan direnç mekanizmaları siprofloksasinin antibakteriyel etkinliğini engellemeyebilirler, siprofloksasin ve diğer bir antimikrobiyal sınıf arasında bilinen bir çapraz direnç yoktur. Bu ilaçlara dirençli organizmalar, siprofloksasine duyarlı olabilir.

Minimum bakterisid konsantrasyonu (MBK), minimum 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

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis (birçok suşu sadece orta derecede duyarlıdır)

Staphylococcus aureus (metisiline-duyarlı)

Staphylococcus saprophyticus

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 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 urealyticum*, 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, efektif 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 LD₅₀), 11 LD₅₀'lik (~5.5x10⁵) teneffüs edilmiş ortalama dozuna maruz kalan rhesus maymunlarında plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan şarbon kültürü için siprofloksasinin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) 0.08 mcg/mL'dir.

Rhesus maymunlarına kararlı duruma kadar yapılan oral uygulamayı takiben tahmin edilen T_{maks}'ta (uygulamadan 1 saat sonra) ulaşılan ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonları 0.98-1.69 µg/mL arasında değişkenlik göstermiştir. 12 saatlik ileriki dozda, ulaşılan ortalama kararlı durum dipnokta konsantrasyonu 0.12-0.19 µg/mL arasında değişkenlik göstermiştir.

B. anthracis'e maruz kaldıktan 24 saat sonra başlayan, 30 günlük oral siprofloksasin tedavisi gören hayvanlar için şarbona bağlı ölüm, plasebo grubuna (9/10) kıyasla anlamlı derecede daha düşük (1/9) bulunmuştur (p= 0.001). 30 günlük ilaç uygulama periyodunu takiben siprofloksasin tedavisi gören bir hayvan şarbona 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 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 pediyatrik 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 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. Siprofloksasinin pediyatrik 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 dak. inf.)	200 mg/L IV (30 dak. inf.)	400 mg/L IV (60 dak. 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 IV 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 IV infüzyon veya 500 mg siprofloksasin oral yolla her 12 saatte bir verildiğinde, konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) açısından biyo-eşdeğer bulunmuştur.

400 mg siprofloksasinin 60 dakika IV infüzyonu ile bulunan C_{maks} değeri, 750 mg oral dozun C_{maks} değerine benzemektedir.

Her 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin 60 dakika IV 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.

Hastalardaki 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 septisemisi 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 pediyatrik hastaların popülasyon farmakokinetik analizleri esas alındığında, çocuklardaki tahmini ortalama yarıömürü 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı ise yaklaşık %60'tır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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/fotokarsinogenisite verileri in vitro ve hayvan deneylerinde siprofloksasinin zayıf fotomutajenik veya fototümörjenik 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

“4.2. Pozoloji ve uygulama şekli” kısmında belirtilenler dışındaki infüzyon çözeltileri ve tedavi edici ürünler ile geçimli olduğu kanıtlanmadıkça, infüzyon çözeltisi mutlaka ayrı olarak uygulanmalıdır.

Geçimsizliğin görsel belirtileri çökme, bulanıklaşma ve renk değişikliğidir.

Çözeltinin pH değerinde fiziksel veya kimyasal olarak stabil olmayan tüm infüzyon çözeltileri / tedavi edici ürünlerle (örneğin, penisilinler, heparin çözeltileri), özellikle alkali bir pH değerine ayarlanmış çözeltilerle kombinasyonunda geçimsizlik görülebilir (% 0.9 NaCl içeren siprofloksasin infüzyon çözeltilerinin 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 ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Çözelti ışığa duyarlı olduğu için flakonu kutusundan ancak kullanımdan önce çıkarınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mL çözelti içeren, 100 mL tip I şeffaf cam flakon, bromobütil gri renkli kauçuk tıpa, flip off alüminyum kapaklı ambalajlarda askısı ile birlikte.

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

İmhası için özel bir gereklilik yoktur.

Kullanıma hazırlama:

Siprofloksasin IV infüzyon ile 60 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır. Geniş bir vene yavaş infüzyon hastanın rahatsızlığını minimize eder ve venöz iritasyon riskini azaltır.

İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya geçimli olduğu diğer infüzyon çözeltileri ile karıştırılarak verilebilir.

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

KEYMEN İLAÇ SAN. ve TİC. LTD. ŞTİ.

Şehit Gaffar Okkan Cad. No: 40

Gölbaşı 06830 Ankara

Tel : 0 312 485 37 60

Faks : 0 312 485 37 61

e-posta: keymen@keymen.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

235/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12/10/2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ