

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

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

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

- CİPRO® da dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda CİPRO® kullanımından kaçınılmalıdır.
- CİPRO®'nun da dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir:
 - Akut bakteriyel sinüzit
 - Komplike olmayan üriner enfeksiyon
 - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİPRO® 500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 500 mg siprofloksasin'e eşdeğer 582 mg siprofloksasin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, bir yüzü çentikli, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Akut bakteriyel sinüzit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi alternatif tedavi, seçeneklerinin varlığında ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

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

CİPRO® 500 mg film tablet, aşağıdaki endikasyonların tedavisinde endikedir.

Tedaviye başlamadan önce siprofloksasine direnç ile ilgili mevcut bilgiler üzerinde özellikle durulmalıdır. Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı ile ilgili resmi kılavuzlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Yetişkinler:

- Gram-negatif bakterilere bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri
 - Kistik fibröz veya bronşektazide bronko-pulmoner enfeksiyonlar
 - Pnömoni
- Kronik süperatif otitis media
- Özellikle Gram-negatif bakterilere bağlı olduğunda kronik sinüzitin akut alevlenmeleri
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Genital sistem enfeksiyonları
 - Duyarlı *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı gonokokal üretrit ve servisit
 - Duyarlı *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı olgular dahil epididimo-orşit
 - Duyarlı *Neisseria gonorrhoeae*'ye bağlı olgular dahil pelvik inflamatuvar hastalık
- Gastrointestinal kanal enfeksiyonları (örn. seyahat diyaresi)
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Gram-negatif bakterilerden ileri gelen deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Malign otitis externa
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- *Neisseria meningitidis*'e bağlı invaziv enfeksiyonların 18 yaş üzeri profilaksisi
- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi)

Siprofloksasin, bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen nötropenik ateş hastalarının tedavisinde de kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.

Çocuklar ve ergenler:

- *Pseudomonas aeruginosa*'dan ileri gelen kistik fibrözde bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Komplike idrar yolları enfeksiyonları ve piyelonefrit, etken hassasiyeti gösterilmesi durumunda diğer alternatifler uygun olmadığında,

- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi) Siprofloksasin, gerekli görülmesi halinde çocuklarda ve ergenlerde görülen şiddetli enfeksiyonların tedavisi için diğer ajanların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir. Tedavi, sadece çocuklarda ve ergenlerde kistik fibröz ve/veya şiddetli enfeksiyon tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

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

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

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

Yetişkinler

Endikasyonlar		mg olarak günlük doz	Toplam tedavi süresi (potansiyel olarak siprofloksasin ile ilk parenteral tedavi dahil)
Alt solunum yolu enfeksiyonları		Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
Üst solunum yolu enfeksiyonları	Kronik sinüzitin akut alevlenmeleri	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
	Kronik süperatif otitis media	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
	Malign otitis externa	Günde iki doz 750 mg	28 gün ile 3 ay arası

İdrar yolu enfeksiyonları (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)	Komplike olmayan sistit	Günde iki kez 250 mg ila 500 mg	3 gün
		Pre-menopozal kadınlarda tek doz 500 mg kullanılabilir.	
	Komplike sistit, Komplike olmayan piyelonefrit	Günde iki kez 500 mg	7 gün
	Komplike piyelonefrit	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	En az 10 gün, bazı spesifik durumlarda (abse gibi) 21 günden daha uzun bir süre devam edilebilir.
	Prostatit	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	2 ila 4 hafta (akut) ile 4 ila 6 hafta (kronik)
Genital sistem enfeksiyonları	Gonokokal üretrit ve servisit	Tek doz olarak 500 mg	1 gün (tek doz)
	Epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalık	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	En az 14 gün
Gastrointestinal kanal enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlar	<i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 dışındaki <i>Shigella</i> türleri dahil bakteriyel patojenlerin neden olduğu diyare ve şiddetli seyahat diyaresinin ampirik tedavisi	Günde iki kez 500 mg	1 gün

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bkz 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Pozoloji

Uygulama şekli:

Ağız yoluyla uygulanır. Tabletler bir miktar sıvı ile bütün olarak yutulur.

Yemek zamanlarından bağımsız olarak alınabilir. Aç karnına alındığında etkin madde daha hızlı absorbe edilir. Bu durumda, tabletler süt ürünleri ya da mineral takviyesi içeceklerle (örn. süt, yoğurt, kalsiyum takviyeli portakal suyu) birlikte alınmamalıdır. (Bakınız: 4.5 “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

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

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

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalar için önerilen başlangıç ve idame dozları:

Kreatinin Klirensi [mL/dak./1,73 m²]	Serum Kreatinin [µmol/L]	Oral Doz [mg]
>60	<124	Bkz. Genel Doz
30-60	124 ila 168	12 saatte bir 250-500 mg
<30	>169	24 saatte bir 250-500 mg
Hemodiyaliz tedavisi alan hastalar	>169	24 saatte bir 250-500 mg (diyaliz sonrası)
Periton diyalizi tedavisi alan hastalar	>169	24 saatte bir 250-500 mg

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Çocuklar

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

Pediyatrik popülasyon:

Endikasyonlar	mg olarak günlük doz	Toplam tedavi süresi (potansiyel olarak siprofloksasin ile ilk

		parenteral tedavi dahil)
Kistik fibröz	Doz başına en fazla 750 mg ile günde iki kez 20 mg/kg vücut ağırlığı	10 ila 14 gün
Komplike idrar yolları enfeksiyonları ve piyelonefrit	Doz başına en fazla 750 mg ile günde iki kez 10 mg/kg ila 20 mg/kg vücut ağırlığı	10 ila 21 gün
Klinik açıdan uygun olduğunda oral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.	Doz başına en fazla 500 mg ile günde iki kez 10 mg/kg ila 15 mg/kg vücut ağırlığı	<i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün
Diğer şiddetli enfeksiyonlar	Doz başına en fazla 750 mg ile günde iki kez 20 mg/kg vücut ağırlığı	Enfeksiyon tipine göre

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, enfeksiyonun şiddetine ve hastanın kreatin klerensine göre seçilmiş bir doz almalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

CİPRO® dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi

advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz. Bölüm 4.8).

Bu reaksiyonlar CİPRO®'ya başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda CİPRO® derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda CİPRO® dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

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

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

Streptokokal Enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae* dahil)

CİPRO®, etkililiği yetersiz olduğundan dolayı streptokokal enfeksiyonların tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları

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

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

Pre-menopozal kadınlarda komplike olmayan sistitte kullanılabilen tek doz CİPRO®'nun, uzun tedavi süresindense daha düşük etkililik ile ilişkili olması beklenmektedir. Bu

Escherichia coli'nin kinolonlara karşı gittikçe artan direnç düzeyi açısından daha fazla dikkate alınmalıdır.

İntra-abdominal enfeksiyonlar

CİPRO®'nun, cerrahi sonrası intra-abdominal enfeksiyonlardaki etkililiği ile ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır.

Seyahat ishali

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

Kemik ve eklem enfeksiyonları

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

Solunum yolu şarbonu

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

Çocuklar ve ergenler

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

Siprofloksasinin gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili olarak yapılan randomize, çift kör bir çalışmadan elde edilen güvenilirlik verileri (siprofloksasin: n=335, ortalama yaş = 6,3 yıl; komparatörler: n=349, ortalama yaş = 6,2 yıl; yaş aralığı = 1 ila 17 yıl), +42. gün %7,2 ila %4,6 değerinde ilaçla ilgili olduğundan şüphelenilen artropati insidansı (eklemlerle ilgili klinik belirti ve semptomlardan farklı) ortaya çıkarmıştır. Bir yıllık takip itibariyle ilaçla ilgili artropati insidansı sırasıyla %9,0 ve %5,7 olmuştur. Zamanla şüpheli ilaçla ilgili artropati olgularındaki artış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eklem ve/veya çevre doku ile ilgili olası advers olaylardan dolayı tedaviye, sadece dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesinden sonra başlanmalıdır.

Risk-yarar değerlendirmesi, CİPRO®'nun solunum yoluyla geçen şarbon tedavisi için pediatrik hastalara uygulanmasının uygun olduğunu göstermektedir. Solunum yoluyla geçen şarbona pediatrik hastalara uygulanacak doz için, "Pozoloji ve Kullanım Şekli"

bölümlerine bakınız.

Kistik fibroziste bronko-pulmoner enfeksiyonlar

Klinik çalışmalarda 5-17 yaş arası çocuklar ve gençler dahil edilmiştir. 1 yaş ve 5 yaş arası çocukların tedavisinde daha sınırlı deneyim mevcuttur.

Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit

İdrar yolu enfeksiyonları için siprofloksasin tedavisi diğer tedaviler kullanılamaz olduğunda göz önünde bulundurulmalıdır ve mikrobiyolojik sonuçlara dayalı olmalıdır. Klinik çalışmalarda 1-17 yaş arası çocuklar ve gençler dahil edilmiştir.

Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar

Resmi kılavuzlar doğrultusunda veya diğer tedaviler kullanılmadığında dikkatli bir faydarisk değerlendirmesinin ardından ya da konvansiyonel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik dokümantasyon CİPRO® kullanımını gerekçelendirebildiğinde diğer şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir.

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

İdrar yolu enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonlarında rol oynayan en yaygın patojen olan ve florokinolonlara dirençli olan *Escherichia coli*'nin lokal prevalansının göz önünde bulundurulması tavsiye edilir.

Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonları da içerebilen aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir (Bakınız: “4.8 İstenmeyen Etkiler”).

Bu gibi durumlarda CİPRO® kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Kas-iskelet sistemi

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

CİPRO® ile, tedavinin ilk 48 saati içerisinde dahi bazen bilateral olabilen tendinit ve tendon kopması (özellikle aşil tendonu) meydana gelebilir. Tendon inflamasyonu ve kopması, siprofloksasin tedavisi bırakıldıktan sonra birkaç aya kadar dahi meydana gelebilir. Bu tendinopati riski, yaşlı hastalarda veya eş zamanlı olarak kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda artabilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Herhangi bir tendinit belirtisi görüldüğünde (örn. ağrılı şişlik, inflamasyon), siprofloksasin tedavisi bırakılmalıdır. Etkilenen bacağın dinlendirilmesine özen gösterilmelidir.

Myasthenia Gravis'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 pazarlama sonrası bildirilen ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınmalıdır. (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Kardiyak bozukluklar

Siprofloksasin QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (Bakınız:4.8 “İstenmeyen etkiler”).

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

Kadınlar, erkeklere kıyasla daha uzun bir başlangıç QTc aralığına sahip olma eğilimi gösterdiğinden, QTc uzatan ilaçlara karşı daha hassas olabilir. Yaşlı hastalar da QT intervali üzerindeki ilaçla ilişkili etkilere daha duyarlı olabilirler. Bu nedenle bu popülasyonda siprofiloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

CİPRO®, QT aralığının uzamasına neden olabilecek ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında (örn. sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) (Bakınız: 4.5 ‘Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri’) veya QT uzaması veya torsades de pointes risk faktörleri taşıyan hastalarda kullanıldığında (örn. konjenital uzun QT sendromu, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği ve kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya bradikardi gibi kalp hastalığı) dikkatli olunmalıdır.

Hipoglisemi

Diğer kinolonlar ile olduğu gibi, hipoglisemi en sık olarak diyabetik hastalarda, özellikle yaşlı popülasyonda bildirilmiştir. Tüm diyabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Gastrointestinal sistem

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

Fotosensitivite

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

Santral sinir sistemi (SSS)

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi CİPRO®’nun de nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir.

CİPRO®, epileptik hastalarda ve daha önce santral sinir sistemi bozukluğu olan hastalarda Status epilepticus vakaları bildirilmiştir (Bakınız: 4.8 “İstenmeyen etkiler”). Nöbet oluşması halinde, CİPRO® kesilmelidir.

CİPRO® da dahil olmak üzere florokinolonların ilk defa uygulanmasından sonra dahi psikiyatrik reaksiyonlar oluşabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikotik reaksiyonlar, intihar fikrine/düşüncelerine ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına kadar gidebilir (Bakınız: 4.8 “İstenmeyen etkiler”). Hastanın bu reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, CİPRO® kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

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

Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (bakınız “4.8 İstenmeyen etkiler”). Siprofloksasin alan hastalar bol su içmeli ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk

CİPRO®, büyük oranda böbreklerden atıldığından, siprofloksasin birikiminden dolayı advers

ilaç reaksiyonlarında bir artıştan kaçınmak için böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Yaşlı hastalarda renal fonksiyon azaldığı için doz ayarlamasına dikkat edilmelidir. Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu birlikte olduğunda doz azaltılmasına dikkat edilmelidir.

Hepatobilier sistem

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

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

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

Direnç

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak 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.

Sitokrom P450

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

Metotreksat

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

Testlerle etkileşim

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

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

Şelasyon kompleksi formülasyonları

CİPRO® ile birlikte demir, sukralfat veya antasitler ve kuvvetli tamponlanmış ilaçlar (antiretroviral ilaçlar) ile magnezyum, alüminyum veya kalsiyum içeren tedavi edici ürünler ve sevelamer, lantan karbonat gibi polimerik fosfat bağlayıcılar alındığında siprofloksasin absorpsiyonu azalır. Birlikte kullanımı gerektiğinde CİPRO® diğer ilaçlardan 1-2 saat önce veya en az 4 saat sonra verilmelidir. Bu sınırlama H₂ reseptör blokörü sınıfı antasit ilaçlar için geçerli değildir.

Gıda ve süt ürünleri

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

Probenesid

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

Metoklopramid

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

Omeprazol

Siprofloksasinin omeprazol içeren tedavi edici ürünlerle birlikte uygulanması, siprofloksasinin C_{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. (Bakınız: “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Sitokrom P450”). Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, siprofloksasinle birlikte uygulanmamalıdır. (Bakınız: 4.3 “Kontrendikasyonlar”).

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

Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin tekrarlanmış uygulamaları serum teofilin düzeyinde arzu edilmeyen artışa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait yan etkiler ortaya çıkabilir ve nadiren bu etkiler hayati veya öldürücü olabilir. Eğer iki tedavi edici ürünün tekrarlanmış şekilde kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Sitokrom P450”).

Diğer ksantin türevleri

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

NSAİİ (Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar)

Hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda kinolonların (giraz inhibitörleri) ve bazı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (asetilsalisilik asit değil) 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 arttırabilir. Söz konusu risk altta yatan enfeksiyona, hastanın yaş ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir dolayısıyla siprofloksasinin INR (uluslararası normalize edilmiş oran) artışına katkısını belirlemek güçtür. 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.

Oral antidiyabetik ajanlar

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

Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP 450 1A2 izoenzim inhibitörleri ile 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-Sitokrom P450”).

Ropinirol

Klinik bir çalışmada, orta derecede bir CYP450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eşzamanlı kullanımı ropinirolün C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84'lük artışa neden olmuştur. Siprofloksasinle eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili yan etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Sitokrom P450”).

Lidokain

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

Klozapin

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

önlemleri-Sitokrom P450”).

Sildenafil

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

Fenitoin

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi: C’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Siprofloksasinin hamile kadınlarda kullanımından elde edilen veriler, malformasyon veya fetüs/yenidoğan toksisitesini göstermemektedir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermemektedir. İlacın doğum öncesi uygulandığı hayvan çalışmalarına dayanılarak, ilacın eklem kıkırdağı hasarına neden olabileceği ihtimal dışı tutulamayacağından (Bakınız: 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”), hamilelik sırasında CİPRO® kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar, MSS 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 (oral, parenteral) ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalara dayanan advers ilaç reaksiyonları, sıklık bakımından CIOMS III kategorilerine göre listelenmiştir (toplam n= 51621).

Siprofloksasin kullanımında bildirilen ADR sıklıkları 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 değil ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (mevcut verilerden kestirilememiştir).

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

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Mikotik süperenfeksiyonlar	Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlü sonuçlanabilen)		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Eozinofili	Lökopeni (granülositopeni, anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi).	Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit eden)	

Bağıışıklık sistem bozuklukları			Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/ anjiyoödem	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden), serum hastalığı benzeri reaksiyon	
Metabolizma ve beslenme sistemi bozuklukları		İştahta ve gıda alımında azalma	Hiperglisemi Hipoglisemi		
Psikiyatrik bozukluklar		Psikomotor hiperaktivite/a jıtasyon	Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon, (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı), halüsinasyon	Psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/düşünceler i ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı)	
Sinir sistemi bozuklukları		Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları	Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor (titreme),	Migren koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları,	Periferel nöropati ve polinöropati

			nöbetler (status epileptikus dahil), vertigo	intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri), yürüme güçlüğü	
Görme bozuklukları			Görsel bozukluk (diplopi)	Görsel renk bozuklukları	
İşitme bozuklukları			Kulak çınlaması, işitme kaybı/ işitme azalması		
Kardiyak bozukluklar			Taşikardi		QT uzaması, ventriküler aritmi, torsades de pointes*.
Vasküler bozukluklar			Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop	Vaskülit	
Solunum sistemi bozuklukları			Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)		
Sindirim sistemi bozuklukları	Bulantı, diyare	Kusma, gastrointestina l ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği		Pankreatit	
Hepatobiliyer bozukluklar		Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı	Hepatik yetmezlik, sarılık, hepatit (infektif olmayan)	Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir.)	
Deri ve derialtı doku bozuklukları		Döküntü, kaşıntı, ürtiker	Işık duyarlılığı reaksiyonları, kabarma	Peteşi, eritema multiforme minör, eritema nodosum,	Akut genel

				Stevens-Johnson sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)	ekzantematöz püstüloz (AGEP)
Kas-iskelet sistemi, Baę Doku ve Kemik Bozuklukları		Kas-iskelet ağrısı (örn. ekstremitte ağrısı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı) Artralji (eklem ağrısı)	Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp	Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), myasthenia gravis şiddetlenmesi	
Renal ve Üriner Bozukluklar		Renal bozukluk	Renal yetmezlik Hematüri Kristalüri Tübülointerstisyel nefrit		
Genel bozukluklar ve uygulama yeri reaksiyonları		Spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş, asteni	Ödem, terleme (hiperhidrozis)		
Tetkikler		Alkalin fosfataz düzeyinde artış	Amilaz artışı		INR (International normalized ratio) artışı (Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda)

* Bu reaksiyonlar, pazarlama sonrası çalışmalardan ve genelde QT uzaması risk faktörü olan

hastalardan elde edilen advers reaksiyonlardır (Bakınız: 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

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 değil	Trombositopeni, Trombositemi, Konfüzyon ve disoryantasyon, Halüsinasyonlar, Par- ve disestezi, Nöbetler, Vertigo, Görme bozuklukları, İşitme kaybı, Taşikardi, Vazodilatasyon, Hipotansiyon, Geçici karaciğer yetersizliği, Sarılık, Böbrek yetmezliği, Ödem
Seyrek	Pansitopeni, Kemik iliği baskılanması, Anaflaktik şok, Psikotik reaksiyonlar, Migren, Koku alma bozuklukları, İşitme yetersizliği, Vaskülit, Pankreatit, Karaciğer nekrozu, Peteşi, Tendon yırtılması

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

Pediyatrik hastalar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Mide temizliği sonrası medikal karbon uygulaması gibi acil durum önlemlerinin dışında

kristalürinin önlenmesi için gerekirse idrar pH'si ve asitliği de dahil olmak üzere böbrek işlevinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastaya bol sıvı verilmelidir. Kalsiyum veya magnezyum içeren antiasitler, aşırı dozlarda siprofloksasinin emilimini azaltabilir. Hemodiyaliz veya peritonel diyaliz ile sadece az miktarda (< % 10) siprofloksasin elimine edilir. Doz aşımı durumunda, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığında uzama ihtimalinden dolayı EKG izlemi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Fluorokinolonlar

ATC kodu: J01MA02

Siprofloksasin sentetik, geniş spektrumlu bir kinolon antibakteriyel ajandır.

Etki Mekanizması

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

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

Direnç Mekanizması

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

Geçirgenlik bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*' da yaygındır) gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları ve taşıma mekanizmaları siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir. *Qnr* geni tarafından kodlanmış plazmid-aracılı direnç bildirilmiştir. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri inaktive eden direnç mekanizmaları siprofloksasinin antibakteriyel etkinliğini engellemeyebilirler. Bu ilaçlara dirençli organizmalar, siprofloksasine duyarlı olabilir.

Minimal bakterisid konsantrasyonu (MBK), minimal inhibitör konsantrasyonunu (MİK)

genellikle 2 kattan 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 (1)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaerobik mikroorganizmalar

Mobiluncus

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$))

Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecalis (\$))

Staphylococcus spp.* (2)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter baumannii+)

Burkholderia cepacia+*)

Campylobacter spp. +*)

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Citrobacter freundii** *Proteus mirabilis**
Enterobacter aerogenes *Proteus vulgaris**
*Enterobacter cloacae** *Providencia spp.*
*Escherichia coli** *Pseudomonas aeruginosa**
Klebsiella oxytoca *Pseudomonas fluorescens*
*Serratia marcescens**

Anaerobik mikroorganizmalar

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğalı gereği siprofloksasine dirençli kabul edilir:

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobik mikroorganizmalar

Yukarıda listelenenler dışında

Diğer mikroorganizmalar

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

* Duyarlı izolatlar için onaylı klinik koşullarda klinik etkililik kanıtlanmıştır

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

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

⁽¹⁾: *Bacillus anthracis* sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyonlarında çalışmalar gerçekleştirilmiştir; bu çalışmalarda maruziyetten kısa süre sonra başlanan antibiyotiklerin, tedavi infektif doz altında organizmadaki sporların sayısını düşürmek amacıyla yapılmışsa hastalığın meydana gelmesini önlediği ortaya çıkmıştır. İnsan gönüllülerde önerilen kullanım esas olarak *in vitro* duyarlılığa ve sınırlı insan verileri ile birlikte deneysel hayvan verilerine dayanmaktadır. Yetişkinlerde 500 mg dozda günde iki oral siprofloksasin ile iki aylık tedavi süresi insanlarda antraks enfeksiyonunun önlenmesi için etkili doz olarak kabul edilmiştir. Tedaviyi uygulayan doktor antraks tedavisi bakımından

ulusal ve/veya uluslararası konsensüs belgelerine başvurmalıdır.

(2): Metisiline dirençli *S. aureus* çok yaygın olarak florokinolonlara eş direnç gösterir. Metisiline direnç oranı tüm stafilokok türler arasında %20 - %50 civarındadır ve genellikle nozokomiyal izolatlarda daha yüksektir.

EUCAST tavsiyeleri

Mikroorganizmalar	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	Duyarlı ≤ 0,5 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> türleri	Duyarlı ≤ 0,5 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> türleri	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> türleri ¹	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> ve <i>Moraxella catarrhalis</i>	Duyarlı ≤ 0,5 mg/L	Dirençli > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Duyarlı ≤ 0,03 mg/L	Dirençli > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	Duyarlı ≤ 0,03 mg/L	Dirençli > 0,06 mg/L
Türle ilgili olmayan kırılma noktaları*	Duyarlı ≤ 0,5 mg/L	Dirençli > 1 mg/L

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

250 mg, 500 mg ve 750 mg siprofloksasin tabletlerin tek dozlarının oral uygulamasının ardından siprofloksasin, çoğunlukla ince bağırsaktan olmak üzere hızlı ve geniş ölçüde emilir ve maksimum serum konsantrasyonlarına 1-2 saat sonra ulaşır.

100-750 mg'lık tek dozlar, 0,56 ve 3,7 mg/l arasında doza bağlı bir maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) sağlar. Serum konsantrasyonu, 1000 mg'a kadarki dozlarda orantılı olarak artar. Mutlak biyoyararlanım, yaklaşık %70-80'dir.

12 saatte bir verilen 500 mg'lık oral dozun, 12 saatte bir 60 dakika boyunca verilen 400 mg siprofloksasinin intravenöz infüzyonu ile sağlanana eşdeğer bir serum konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan (EAA) düzeyi sağladığı gösterilmiştir.

Dağılım:

Siprofloksasinin protein bağlama düzeyi düşüktür (%20-30). Siprofloksasin, plazmada genelde iyonize olmamış formda bulunur ve 2-3 L/kg vücut ağırlığı şeklinde büyük bir kararlı durum dağılım hacmine sahiptir. Siprofloksasin akciğer (epitel sıvısı, alveolar makrofajlar, biyopsi dokusu), sinüs, iltihaplı lezyonlar (kantarid kaynaklı kabarcık sıvısı) ve ürogenital sistem (ürin, prostat, endometrium) gibi çeşitli dokularda yüksek konsantrasyona ulaşır; burada toplam konsantrasyon plazma konsantrasyonunu aşmaktadır.

Biyotransformasyon:

Desetilensiprofloksasin (M1), sülfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olarak tanımlanan dört metabolit düşük konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu metabolitler, ana bileşikten daha düşük derecede olmakla birlikte *in vitro* antimikrobiyal aktivite gösterir.

Siprofloksasinin, CYP 450 1A2 izoenzimlerinin orta dereceli bir inhibitörü olduğu bilinmektedir.

Eliminasyon:

Siprofloksasin, büyük oranda böbreklerden ve daha az oranda da feçes ile atılır. Böbrek fonksiyonları normal gönüllülerde serum eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 4-7 saattir.

Siprofloksasin atılımı (dozun %'si)		
	Oral uygulama	
	İdrar	Feçes
Siprofloksasin	44,7	25,0
Metabolitler (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Renal klirens, 180-300 mL/kg/saat arasında ve toplam vücut klirensi de 480-600 mL/kg/saat arasındadır. Siprofloksasin, hem glomerüler filtrasyona hem de tübüler sekresyona uğrar. Böbrek fonksiyonlarındaki şiddetli bozulma, siprofloksasinin yarılanma ömrününün 12 saate kadar çıkmasına yol açar.

Siprofloksasinin renal olmayan klirensi genelde aktif trans-bağırsak ve metabolizma yoluyla gerçekleşir. Dozun %1'i biliyer yolla atılır. Siprofloksasin safrada yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada C_{maks} ve EAA değerinin yaşa bağlı olmadığı görülmüştür (bir yaş üzerinde). Birden fazla dozlamının (günde üç kez 10 mg/kg) ardından C_{maks} ve EAA

değerinde belirgin bir artış gözlenmemiştir.

Şiddetli sepsis görülen 10 çocukta, 1 yaşından küçüklerde 10 mg/kg'ın 1 saat intravenöz infüzyonundan sonra C_{maks} değeri 6,1 mg/ml (aralık 4,6-8,3 mg/l) olurken 1-5 yaş arası çocuklarda bu değer 7,2 mg/l (aralık 4,7-11,8 mg/l) olmuştur. EAA değerleri ise, ilgili yaş gruplarında 17,4 mg*saat/l (aralık 11,8-32,0 mg*saat/L) ve 16,5 mg*saat/l (aralık 11,0- 23,8 mg*saat/l) olmuştur.

Bu değerler, terapötik dozlarda yetişkinler için bildirilen aralık içerisindedir. Çeşitli enfeksiyonların izlendiği pediatrik hastaların popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, çocuklarda öngörülen ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı %50-80 arasındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler tek doz toksisitesi, tekrarlanan doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için herhangi belirli bir tehlike olmadığını göstermektedir. Diğer bazı kinolonlar gibi siprofloksasin de klinik açıdan anlamlı maruziyet düzeylerinde hayvanlarda fototoksik bulunmuştur. Fotomutajenisite/fotokarsinojenisite ile ilgili veriler, *in vitro* deneylerde ve hayvan deneylerinde siprofloksasin için zayıf bir fotomutajenik veya fototümorojenik bir etki göstermiştir. Bu etki, diğer giraz inhibitörlerinininkine benzer bulunmuştur.

Artiküler tolerans çalışmaları

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

Kıkırdak hasarının derecesi yaş,tür ve doza göre değişir. Hasar eklemlere fazla yüklenilmemek suretiyle azaltılabilir. Gelişmiş hayvanlar (sıçan,köpek) ile yapılan çalışmalarda kartilaj hasarına dair delil bulunmamıştır. Genç beagle köpeklerinde terapötik dozlarda siprofiloksasin kullanımı ile 2 hafta sonunda ciddi eklem değişiklikleri saptanmıştır, bu değişiklikler 5 ay sonra da gözlenmeye devam etmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz

Mısır nişastası

Krospovidon

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal silika,susuz

Magnezyum stearat (E572)

Hidroksipropil metil selüloz (E464)

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

14 film tablet içeren alüminyum folyo-opak yeşil PVC blister ve karton kutu ambalaj.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No : 156
Sancaktepe / İSTANBUL

Telefon : (0216) 398 10 63

Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

148/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.1989

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ