

Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFLAZİN® 750 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet 750 mg siprofloksasin eşdeğeri 874,5 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat (Primogel).....10.5 mg

Kroskarmelloz sodyum..... 7.5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong, film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

• Siprofloksasine duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar.

• Solunum yolu enfeksiyonları:

Klebsiella spp., *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 *Stafilokoklarm* neden olduğu orta kulak enfeksiyonları (otitis media) ve paranazal sinüslerin enfeksiyonlarında (sinüzit) endikedir.

• Göz enfeksiyonlarında (bakteriyel endoftalmitis tedavisi ve profilaksisinde)

• Böbrek ve/veya idrar yolları enfeksiyonlarında

• Adneksit, gonore, prostatit dahil genital organların enfeksiyonlarında

- Gastrointestinal sistem, safra yolları enfeksiyonları, peritonit gibi karın boşluğu enfeksiyonlarında
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında
- Kemik ve eklem enfeksiyonlarında
- Septisemide
- İmmün sistemi zayıflamış hastaların enfeksiyonlarında (örneğin immünosupresiflerle tedavi gören veya nötropenik hastalarda) veya enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaktik olarak.
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların selektif intestinal dekontaminasyonunda.
- Neisseria meningitidis'e bağlı invaziv enfeksiyonların profilaksisi.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımlarına ilişkin güncel resmi yönergeler dikkate alınmalıdır.

Çocuklar

Siprofloksasin 1-17 yaş aralığındaki çocuklarda ve adolesanlarda, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefriti 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 yavaşlatm+ak için endikedir.

İnsanda ulaşılan siprofloksasin serum konsantrasyonları, klinik yararın önceden belirlenmesini sağlar ve siprofloksasinin solunum yoluyla geçen şarbonu kullanılması için temelini oluşturur. (Bakınız: 5.1. "Farmakodinamik Özellikler")

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

Yetişkinler

Endikasyon	Yetişkinler için günlük ve tek dozlar (750 mg siprofloksasin oral)
Solunum yolu enfeksiyonları (ciddiyetine ve organizmaya göre)	2 x 3/4-1 tablet
Üriner sistem enfeksiyonları -akut komplike olmayan -kadınlarda sistit (menopoz öncesi) -komplike olan	2 x 1/3 – 2/3 tablet Tek doz 2/3 tablet 2 x 2/3 -1 tablet
Gonore -genital bölge dışında -akut, komplike olmayan	2 x 1/3 tablet Tek doz 1/2 1 tablet
Genital enfeksiyonlar Komplike olmayan gonore (ekstragenital enfeksiyon alanları da dahil) -Adneksit, prostatit, epididimoorşit	1 x 2/3 tablet 2 x 2/3- 1 tablet
Enfeksiyöz diyare	2x 2/3 tablet
Diğer enfeksiyonlar (endikasyonlara bkz.)	2x 2/3 tablet
Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar, Örneğin: - Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar - Kemik ve eklem enfeksiyonları - Septisemi - Peritonit Özellikle <i>Pseudomonas</i> , <i>Stafilokok</i> ve <i>Streptokoklar</i> varlığında	2 x 1 tablet
Solunum yoluyla geçen (<i>Bacillus anthracis</i> 'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon	2 x 2/3 tablet
<i>Neisseria meningitidis</i> 'e bağlı invaziv enfeksiyonların profilaksisi	1 x 2/3 tablet

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Ortalama tedavi süreleri:

- Akut komplikasyonsuz gonore ve sistit için 1 gün,
- Böbrek, idrar yolları ve karın içi enfeksiyonlarında 7 güne kadar,
- Savunma mekanizması zayıflamış hastalarda tüm nötropenik dönem boyunca,
- Osteomyelitte maksimum 2 ay,
- Diğer enfeksiyonlarda 7-14 gün.

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

Klamidya enfeksiyonlarında tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.

Solunum yolu ile geçen şarbonun siprofloksasin (i.v. veya oral) ile toplam tedavi süresi, 60 gündür.

Uygulama şekli:

Ağız yoluyla uygulanır.

Tabletler bir miktar sıvı ile bütün olarak yutulur.

Yemek zamanlarından bağımsız olarak alınabilir. Aç karnına alındığında etken madde daha hızlı absorbe edilir. Bu durumda, tabletler süt ürünleri ya da mineral takviyesi içeceklerle (örn. süt, yoğurt, kalsiyum takviyeli portakal suyu) birlikte alınmamalıdır. Ancak gıdaların içinde yer alan kalsiyum, siprofloksasin emilimini anlamlı olarak etkilemez.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yetişkinler

1. Renal fonksiyon bozulduğu

1.1 Kreatinin klerensinin 30-60 ml/dak/1.73 m² veya serum kreatinin konsantrasyonunun. 1.4-1.9 mg/100 ml olduğu durumlarda, maksimum günlük doz oral 1000 mg/gün veya intravenöz 800 mg/gün olmalıdır.

1.2 Kreatinin klerensinin 30 ml/dak/1.73 m² ye eşit veya daha az veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2.0 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda, maksimum günlük doz oral yolla 500 mg/gün veya intravenöz 400 mg/gün olmalıdır.

2. Renal fonksiyon bozukluğu + hemodiyaliz

1.2. de belirtilen doz uygulanır. Ancak diyaliz günlerinde, ilaç diyalizden sonra verilmelidir.

Diyaliz günlerinde diyaliz sonrası 1.2'de belirtilen doz uygulanır.

3. Renal fonksiyon bozukluğu + CAPD

a) Diyalizata siprofloksasin intravenöz enfüzyon solüsyonu ilavesi (intraperitonyal): Diyalizatın her litresi için 50 mg siprofloksasin olup, 6 saatte bir günde 4 kez uygulanır.

b) Oral olarak 1 x 500 mg ROFLAZİN Film Kaplı Tablet veya 2 x 250 mg ROFLAZİN Film Kaplı Tablet verilir.

4. Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

5. Renal ve hepatik bozukluk birlikte:

Doz ayarlaması 1.1 ve 1.2 deki gibi

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, oral yolla günde iki defa 20 mg siprofloksasin/kg vücut ağırlığı dozunda (maksimum günlük doz 1500 mg) veya günde üç defa intravenöz 10 mg siprofloksasin/kg vücut ağırlığı dozunda (maksimum doz 1200 mg) kullanımının uygun olduğunu göstermiştir.

5-17 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda, kistik fibrozisin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinde 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) veya 12 saatte bir oral yolla 10-20 mg/kg (maksimum doz 750 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:

Yetişkinler: Günde 2 defa 2/3 tablet (2x 500 mg)

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

Çocuklar ve ergenler: Günde 2 defa 15 mg/kg'lık oral doz uygulanır. Bir defada uygulanan maksimum doz 2/3 tableti (500 mg'ı) aşmamalıdır (Maksimum günlük doz 1+ 1/3 tablettir (1000 mg'dır)).

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

Geriatrik popülasyon:

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

Şayet hasta, hastalığın ciddiyeti veya başka bir nedenle tablet alamıyorsa, tedaviye intravenöz ROFLAZİN ile başlanması önerilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ROFLAZİN, aktif madde siprofloksasin veya diğer kinolon türevi kemoterapötiklere ya da ürünün herhangi bir bileşenine (Bakınız: 6.1 "Yardımcı maddelerin listesi") karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

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 enfeksiyonlarda ilişkili olarak, siprofloksasin uygun bir antibakteriyel ajanla birlikte kullanılmalıdır.

Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları

Streptococcus pneumoniae'ye karşı etkililiğinin 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.

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.

Kistik fibrozisde 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.

Kemik ve eklem enfeksiyonları

Siprofloksasin mikrobiyolojik sonuçlara bağlı olarak diğer antimikrobiyal ajanlar ile kombinasyon şeklinde 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 eşzamanlı ilaçlarla (ör, sınıf IA ya da III antiaritmikler) birlikte ya da torsade de pointes açısından risk taşıyan hastalarda (ör, bilinen QT uzaması, iyileştirilmemiş 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.

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) ve solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon dışındaki endikasyonlarda çalışma yapılmamıştır. Diğer endikasyonlar için klinik deneyim sınırlıdır.

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

psödomembranöz kolit) ve hemen tedavi edilmesi gerekeceğinden hekime başvurulmalıdır. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve uygun tedaviye geçilmelidir (oral 4 x 250 mg/gün vankomisin). Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler ise bu durumda kontrendikedir.

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

Kas-iskelet sistemi

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

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

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

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

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

Santral sinir sistemi (SSS)

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

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

SSS reaksiyonları bazı durumlarda ilk siprofloksasin 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

birakılmamalı ve ışık duyarlılığı reaksiyonları (güneş yanığına benzer cilt reaksiyonları) ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

P. aeruginosa enfeksiyon tedavisinde kullanım

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

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) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Metabolik klerenslerinin siprofloksasin tarafından inhibisyonuna bağlı olarak artan plazma konsantrasyonları ile ilişkili ilaç spesifik yan etkiler gözlenebilir. (Ayrıca, bakınız: 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

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.

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.

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.

Yaşlı hastalarda renal fonksiyon azaldığı için doz ayarlamasına dikkat edilmelidir.

Hepatik fonksiyon bozukluğunda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu birlikte olduğunda doz azaltılmasına dikkat edilmelidir.

Hepatobilier sistem

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

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, olasılıkla gerçekleşebilecek hemoliz durumu izlenmelidir.

Testlerle etkileşim

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 - Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

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)

Şelasyon kompleksi formülasyonları

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

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

Gıda ve süt ürünleri

Siprofloksasin ile süt ürünleri veya mineral katkılı içeceklerin 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, oral 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. Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, siprofloksasinle birlikte uygulanmamalıdır. (Bakınız: 4.3 "Kontrendikasyonlar".)

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").

Diğer ksantin türevleri

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

Metotreksat

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

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

Glibenklamid

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

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 uyarılan ve önlemleri").

Ropinirol

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

Lidokain

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

Klozapin

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

Sildenafil

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

Fenitoin

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

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 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 itrah edilir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin emzirme sırasında kullanılmalıdır (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 kullanma yeteneği 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 =51721, veri kilitleme noktası: 15 Mayıs 2005).

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

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

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Nadiren	Çok nadir	Bilinmeyen
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Mikotik süperinfeksiyonlar	Antibiyotik kaynaklı kolit		
Kan ve lenf sistemi		Eozinofili	Lökopeni (granülositopeni), anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi	Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit eden)	
İmmün sistem bozuklukları			Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/anjiyoödem	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden), serum hastalığı benzeri reaksiyon	

Metabolizma ve beslenme sistemi bozuklukları		Anoreksi	Hiperglisemi		
Psikiyatrik bozukluklar		Psikomotor hiperaktivite / ajitasyon	Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları anormal rüyalar (kabus), depresyon, halüsinasyon	Psikotik reaksiyonlar	
Sinir sistemi		Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları	Parestezi (periferik analjezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler, vertigo	Migren koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi, intrakraniyal hipertansiyon	Periferik nöropati ve polinöropati
Görme bozuklukları			Görsel bozukluk	Görsel renk bozuklukları	
İşitme bozuklukları			Kulak çınlaması, işitme kaybı	İşitme 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, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği		Pankreatit	

Cilt ve subkutan doku bozuklukları		Döküntü, kaşıntı, ürtiker	Işık duyarlılığı reaksiyonları, spesifik olmayan veziküller	Peteşi, eritema multiforme minör, eritema nodosum, Stevens-Johson sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)	
Kas-iskelet sistemi, Bağ doku ve kemik bozuklukları		Artralji (eklem ağrısı)	Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp	Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), myesthenia gravis şiddetlenmesi	
Renal ve Ürine bozukluklar		Renal bozukluk	Renal yetmezlik, Hematüri, Kristalüri, Tübülointerstisyel nefrit		
Genel bozukluklar ve uygulama yeri bozuklukları		Asteni, spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş	Ödem, terleme (hiperhidrozis)	Yürüyüş bozukluğu	
Tetkikler		Alkalin fosfataz düzeyinde artış	Anormal protrombin seviyesi, amilaz artışı		

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

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

Yaygın	Kusma, Transamilazlarda 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, Anafilaktik şok, Psikotik reaksiyonlar, Migren, Koku alma bozuklukları, İşitme yetersizliği, Vaskülit, Pankreatit, Karaciğer nekrozu, Tendon yırtılması

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Bu nedenle rutin acil önlemlerin dışında kristalürinin önlenmesi için eğer gerekli ise üriner pH ve asidite de dahil olmak üzere renal fonksiyonun izlenmesi önerilir. Hastalar iyi hidrate olarak tutulmalıdır.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz 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.

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. Gerekli olduğu 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

Anaerobik Mikroorganizmalar

Mobiluncus

Diğer Mikroorganizmalar

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Aşağıdaki mikroorganizmalar siprofloksasine değişken derecelerde duyarlılık sergiler: *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Camphybacter spp.*, *Citrobacter freudii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganti*, *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 urealitycum*, Anaerobik mikroorganizmalar (*Mobiluncus*, *Peptostrococcus*, *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 (~5.5x 10⁵) teneffüs edilmiş ortalama dozuna maruz kalan rhesus maymunlarında plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan şarbon kültürü için siprofloksasinin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) 0.08 mcg/ml'dir.

Rhesus maymunlarına kararlı duruma kadar yapılan oral uygulamayı takiben tahmin edilen T_{maks}'da (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 şarbonundan 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 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada, 12 saat ara ile yapılan 10 mg/kg dozundaki, 30 dakikalık 2 intravenöz enfüzyonu takiben ulaşılan pik plazma konsantrasyonu 8.3 µg/ml'dir ve vadi konsantrasyonları 0.09-0.26 µg/ml arasında değişkenlik gösterir. İkinci intravenöz enfüzyondan sonra, 12 saatte bir uygulanan 15 mg/kg'lık oral tedaviye geçirilen hastalar ilk oral dozdan sonra 3.6 µg/ml'lik bir ortalama pik konsantrasyonuna ulaşır. Siprofloksasin'in pediatrik hastalara uygulanmasını takiben-kıkırdak üzerindeki etkileri-dahil uzun dönem güvenlilik verileri sınırlıdır (İlave bilgi için, "Özel Uyarılar ve Önlemler" bölümüne bakınız.)

Emilim:

Tek doz 250 mg, 500 mg ve 750 mg siprofloksasin tablet oral yolla alındıktan sonra başlıca ince bağırsaklardan hızla absorbe olur ve alındıktan 1-2 saat sonra doruk plazma düzeyine ulaşır.

Oral kullanımından sonra ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonu (mg/L)
(Süre, tablet alımından itibaren saat olarak verilmiştir)

Süre (saat)	250mg/L	500mg/L	750 mg/L
0.5	0.9	1.7	2.9
1.0	1.3	2.5	3.5
2.0	0.9	2.0	2.9
4.0	0.5	1.3	1.7
8.0	0.3	0.6	0.8
12.0	0.2	0.4	0.5

Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %70-80'dir. Doruk serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve serum konsantrasyonu/zaman eğrisinin altındaki toplam alan (EAA) doz ile orantılı olarak artmıştır.

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

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

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

Her 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v. infüzyon ile her 12 saatte bir 750 mg oral siprofloksasin konsantrasyon-zaman profili (EAA) açısından biyodeşgerdir.

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:

Küçük konsantrasyonda 4 metaboliti olduğu bildirilmiştir. Bu metabolitler desetilensiprofloksasin (M1), sulfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olup; M1 ve M3'ün antibakteriyel aktivitesi nalidiksik asitle karşılaştırılabilir niteliktedir. Daha az miktarda bulunan M4 antimikrobik aktivitesi ise norfloksasine eşdeşgerdir.

Eliminasyon:

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

	Siprofloksasin atılımı (Doza % oranı)	
	Oral	
	İdrar	Feçes
Siprofloksasin	44.7	25.0
Metabolitler (M1 -M4)	11.3	7.5

Renal klerens 0.18-0.3 L/h/kg, total vücut klerensi 0.48-0.60 L/h/kg'dır. 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:

Çocuklardaki bir çalışmada C_{maks} ve EAA yaşa bağlı değildi. C_{maks} ve EAA değerlerinde multiple doz (10 mg/kg/TID) 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*h/L (aralık 11.8-32.0 mg*h/L) ve 16.5 mg*h/L (aralık 11.0-23.8 mg*h/L) 'dir. Bu değerler yetişkinler için terapötik dozlarda rapor edilen aralıktadır. Çeşitli hastalıkları olan pediatrik hastaların popülasyon farmakokinetik analizleri esas alındığında, çocuklardaki tahmini ortalama yarı-ömrü 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı ise yaklaşık %60'tır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Oral yolla verildikten sonra siprofloksasinin akut toksisitesi çok düşük olarak sınıflandırılmıştır.

Türler	Uygulama	LD ₅₀ (mg/kg)
Fare	PO ^a	≈ 5000
Sıçan	PO	≈ 5000
Tavşan	PO	≈ 2500

Kronik toksisite

Subakut tolerans çalışmaları (4 hafta)

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

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

Subkronik tolerans çalışmaları (3 ay)

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

Kronik tolerans çalışmaları (6 ay)

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

Karsinojenite

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

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda fertilité çalışmaları

Fertilité, yavrunun uterus içi ve doğum sonrası gelişimi ve F1 neslinin fertilitesi siprofloksasin ile 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 emare göstermemiştir.

Mutajenite

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

Salmonella: Mikrozam testi (Negatif)

E.coli: DNA onanın testi (Negatif)

Fare lenfoma hücresi ileri mutasyon testi (Pozitif)

Çin kobayı V79 hücreHGPRT testi (Negatif)

Suriye kobayı embriyo hücre transformasyon testi (Negatif)

Saccharomyces cerev.: Nokta mutasyon testi (Negatif),

Mitotik çaprazlama ve gen konversiyonu testi (Negatif)

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

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

Sıçan hepatosit DNA onarım testi

Mikronukleus testi (Fare)

Dominant letal testi (Fare)

Çin kobayı kemik iliği

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

Özet olarak siprofloksasinin anlamlı mutajenik potansiyeli olmadığı görülmüştür.

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

Özel tolerans çalışmaları

Hem eski giraz inhibitörleri (örneğin nalidiksik ve pipedimik asit) hem de daha yeni olanlar (örneğin norfloksasin, ofloksasin) ile yapılan karşılaştırmalı hayvan araştırmalarında bu gruptaki maddelerin karakteristik birhasar profillerinin olduğu bilinmektedir. Böbrek hasan, immatür hayvanların ağırlık binen eklemlerinde kıkırdak hasan ve göz hasarları ile karşılaşılabilir.

Renal tolerans

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

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

Renal tübülüslerde kristal çökmesi hemen ve otomatik olarak böbrek hasarına yol açmaz. Hayvan araştırmalarında böbrek hasarları sadece yüksek dozlarda ve buna göre yüksek kristalüri ile meydana gelmiştir. Örneğin, kristalüriye her zaman yol

açmalarına rağmen, çok yüksek dozlar bile zarar görülmeden iyi tolere edilmiş ve distal renal tübüllerde yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir.

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

Artiküler tolerans çalışmaları

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

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

Kataraktojenik etkileri araştırma çalışmaları

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

Retina tolerans çalışmaları

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi:

Mısır nişastası,
Mikrokristalin selüloz (avisel pH 101),
Povidon K30,
Kolloidal silika,
Sodyum nişasta glikolat,
Kroskarmelloz sodyum,
Magnezyum stearat (E572),
Opadry Beyaz OY-S-28809 [metil hidroksi propil selüloz (E464), PEG 4000, titanyumdioksit (E171)]

6.2 Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, alüminyum / PVC blisterde 14 film tablet

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Umut İlaç Tic. ve San. Ltd. Şti.

Akpınar Mah. Osmangazi Cad.

No: 156, 34885 Sancaktepe/İstanbul

Telefon: (0216) 398 10 63 (pbx)

Faks: (0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ