

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- SİPROBEL de 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 etkileriBu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlemlendiği hastalarda SİPROBEL kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.
- SİPROBEL de dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda SİPROBEL kullanımından kaçınılmalıdır.
- SİPROBEL'in de dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
 - Komplike olmayan üriner enfeksiyon
 - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİPROBEL 750 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir film tablet 750 mg siprofloksasin eşdeğeri 874,5 mg siprofloksasin hidroklorür monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet
Beyaz renkli film kaplı oblong tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SİPROBEL dahil florokinolonlar, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçeneklerinin varlığında, ciddi yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Buna ilave olarak üriner enfeksiyonlarda antibiyogramla duyarlılık kanıtlanması gerekmektedir.

Bu endikasyonlarda diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda

kullanılabilir.

Antibakteriyel ilaçların doğru kullanımıyla ilgili resmi kılavuzlar göz önünde tutulmalıdır. SİPROBEL, yalnızca duyarlı bakterilerin yol açtığı kanıtlanmış ya da bu konuda ciddi şüphe bulunan enfeksiyonların tedavisinde kullanılmalıdır.

SİPROBEL 750 mg film kaplı tablet, aşağıdaki endikasyonların tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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 (Bkz. Bölüm 4.4)
 - Kistik fibröz veya bronşektazide bronko-pulmoner enfeksiyonlar
 - Pnömoni
- Kronik süpüratif otitis media (Bkz. Bölüm 4.4)
- Özellikle Gram-negatif bakterilere bağlı olduğunda kronik sinüzitin akut alevlenmeleri (Bkz. Bölüm 4.4)
 - Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları (Bkz. Bölüm 4.4)
 - Komplike idrar yolu enfeksiyonları (Bkz. Bölüm 4.4)
 - Piyelonefrit
- 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
 - Prostatit
- Gastrointestinal kanal enfeksiyonları (örn. seyahat diyaresi)
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Gram-negatif bakterilerden ileri gelen deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Malign otitis externa (Bkz. Bölüm 4.4)
- 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 (klinik çalışmaların yapıldığı yaş aralığı: 5-17 yaş)
- Komplike idrar yolları enfeksiyonları ve piyelonefrit, etken hassasiyeti gösterilmesi durumunda diğer alternatifler uygun olmadığında, (klinik çalışmaların yapıldığı yaş aralığı: 1-17 yaş)
- 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 (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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, nütropenik 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 siprofloksasin ile ilk parenteral tedavi dahil) | |
|--|---|--|--|
| Alt solunum yolu enfeksiyonları - Kistik fibröz veya bronşektazide bronko-pulmoner enfeksiyonlar - Pnömoni (Bkz. Bölüm 4.4) | Günde iki kez 500 mg ila 750 mg | 7 ila 14 gün | |
| İdrar yolu enfeksiyonları (Bkz. Bölüm 4.4 -) | Komplike idrar yolu enfeksiyonları | Günde iki kez 500 mg | 7 gün |
| | 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 |
| 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 |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | Prostatit | Günde iki kez 500 mg ila 750 mg | 2 ila 4 hafta (akut) ile 4 ila 6 hafta (kronik) |
| Gastrointestinal kanal enfeksiyonları ve intra-abdominal 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 | Günde iki kez 500 mg | <i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün | |

| | | |
|--|--|--|
| sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır. | | |
|--|--|--|

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bkz. Bölüm 4.2

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 (Bkz. Bölüm 4.5).

Hastalığın şiddetine 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 |

Renal bozukluğu olan çocuklarda doz çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. 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 ilacın 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 kreatinin klirensine göre seçilmiş bir doz almalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Siprofloksasin veya diğer kinolonlara ya da ürünün herhangi bir bileşenine (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık
- Siprofloksasin ve tizanidin birlikte kullanılması (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

SİPROBEL dâhil 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, SİPROBEL 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 SİPROBEL derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda SİPROBEL dâhil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi, kronik sinüzitin akut alevlenmeleri, kronik süperatif otitis media, malign otitis externa ve komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları

Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi, kronik sinüzitin akut alevlenmeleri, kronik süperatif

otitis media, malign otitis externa ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda kullanılabilir. Buna ilave olarak üriner enfeksiyonlarda antibiyogramla duyarlılık kanıtlanması gerekmektedir.

| Endikasyonlar | mg olarak günlük doz | Toplam tedavi süresi (potansiyel olarak siprofloksasin ile ilk parenteral tedavi dahil) |
|--|--|---|
| Alt solunum yolu enfeksiyonları - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri | 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 |
| | Kronik süpüratif otitis media | Günde iki kez 500 mg ila 750 mg |
| | Malign otitis externa | Günde iki doz 750 mg |
| Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları | Günde iki kez 250 mg ila 500 mg | 3 gün |
| | Pre-menopozal kadınlarda tek doz 500 mg kullanılabilir | |

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 SİPROBEL, diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.

Streptokokal Enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae* dahil)

SİPROBEL, 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 SİPROBEL, 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* dışlanamazsa uygun başka bir antibakteriyel ajan (örn. bir sefalosporin) ile kombinasyon halinde düşünülmelidir. Üç günlük tedavi sonucunda klinik iyileşme sağlanamadıysa tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

Üriner sistem enfeksiyonları

İdrar yolları enfeksiyonlarında en yaygın ilişkili patojen olan *Escherichia coli*'nin florokinolonlara direnci yaşanan bölgeye göre farklılık gösterir. Reçete eden hekimlerin lokal olarak bölgelerindeki *Escherichia coli*'nin florokinolonlara direnç prevalansını dikkate almaları tavsiye edilmektedir.

Pre-menopozal kadınlarda komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılabilen tek doz SİPROBEL'in, 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

SİPROBEL'in, 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 SİPROBEL 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 (eklemle 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. (Bkz. Bölüm 4.8).

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.

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 fayda- risk değerlendirmesinin ardından ya da konvansiyonel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik dokümantasyon SİPROBEL kullanımını gerekçelendirebildiğinde diğer şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir.

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

Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonları da içerebilen aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir (Bkz.Bölüm 4.8) ve yaşamı tehdit edici olabilir.

Bu gibi durumlarda SİPROBEL kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Kas-iskelet sistemi SİPROBEL, 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 gerektirebildiği yerlerde özellikle standart tedavi başarısız olduğunda veya bakteriyel direnç var ise bazı şiddetli enfeksiyonların tedavisi için bu hastalara SİPROBEL reçete edilebilir.

SİPROBEL 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).

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).

Görme bozuklukları

Eğer görüş bozulmaya başlarsa veya gözlerde herhangi bir etki hissedilirse, derhal göz doktoruna başvurulmalıdır.

Kardiyak bozukluklar

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

QT aralığının uzamasına neden olabilecek bilinen risk faktörleri olan hastalarda, siprofloksasin dahil florokinolon kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Örneğin;

- Konjenital uzun QT sendromu
- QT aralığının uzamasına neden olabilecek ilaçların (ör. eşzamanlı kullanım sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) eş zamanlı kullanımı
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (ör. Hipokalemi, hipomagnezemi)
- Kardiyak hastalıklar (ör. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)

Yaşlı hastalar ve kadınlar QTc uzatan ilaçlara karşı daha hassas olabilir. Bu nedenle bu popülasyonda siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.5, 4.8, 4.9).

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.Bölüm 4.8).

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 hayati tehdit edici durum) gösterebilir (Bkz. Bölüm 4.8 Bu tip durumlarda SİPROBEL derhal bırakılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda anti-peristaltik ilaçlar kontrendikedir.

Fotosensitivite

Siprofloksasinin ışık duyarlılığı reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle SİPROBEL alan hastalar yoğun gün ışınlarına veya UV ışığına maruz bırakılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.8).

Santral sinir sistemi (SSS)

Diğer kinolonlarda olduğu gibi SİPROBEL'in de nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir.

Status epileptikus vakaları bildirilmiştir. SİPROBEL, nöbete yatkınlığı bulunan santral sinir sistemi bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet oluşması halinde, SİPROBEL kesilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.8)

Siprofloksasinin ilk defa uygulanmasından sonra dahi psikiyatrik reaksiyonlar oluşabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikotik reaksiyonlar, intihar fikrine/düşüncelerine ve intihara teşebbüs veya intihar etme kadar gidebilir Hastanın bu reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, SİPROBEL kesilmelidir. Siprofloksasin 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 SİPROBEL tedavisi bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Siprofloksasin alan hastalar bol su içmeli ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

SİPROBEL, 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).

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 (Bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer hastalığının herhangi bir belirti ve bulgusunun (anoreksi, sarılık, idrarda koyulaşma, kaşıntı veya hassas abdomen) bulunması durumunda tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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 belirgin 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, agomelatin) serum konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Bu yüzden siprofloksasin ile eş zamanlı olarak bu maddeleri kullanan hastalar, klinik doz aşımı bulguları açısından yakından izlenmelidir ve serum konsantrasyonlarının (örn. teofilin) tespit edilmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5). Siprofloksasinin tizanidin ile birlikte uygulanması kontrendikedir.

Metotreksat

Siprofloksasinin metotreksat ile eş zamanlı kullanımı önerilmez (Bkz Bölüm. 4.5).

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

Diğer tıbbi ürünlerin siprofloksasin üzerine etkisi QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar Siprofloksasin 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) (Bkz. Bölüm 4.4).

Şelasyon kompleksi formülasyonları

Oral SİPROBEL 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 SİPROBEL 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

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

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.

Siprofloksasin'in diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

Tizanidin

Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, SİPROBEL ile birlikte uygulanmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3). 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

Metotreksat

SİPROBEL ile metotreksatın aynı anda uygulanması, metotreksatın renal tübüllerden transportunu inhibe ederek metotreksatın plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu metotreksat ile bağlantılı toksik reaksiyonların riskini artırabilir. Siprofloksasinin metotreksat ile eş zamanlı kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4)

Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin eş zamanlı uygulamaları serum teofilin düzeyinde arzu edilmeyen artışa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir ve nadiren bu etkiler hayati veya öldürücü olabilir. Eğer iki tedavi edici ürünün kombinasyon şeklinde kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer ksantin türevleri

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

Siklosporin

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

Vitamin K antagonistleri

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

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 (Bkz. Bölüm 4.4).

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. SİPROBEL ile eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Lidokain

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

Klozapin

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

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 SİPROBEL'in 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. Bu durumda, ilaç seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Agomelatin

Klinik çalışmalarda, güçlü bir CYP450 1A2 izoenzim inhibitörü olan fluvoksaminin agomelatinin metabolizmasını önemli derecede inhibe ederek agomelatin maruziyeti 60 kat artırmakta olduğu gösterilmiştir. Bir orta derece CYP450 1A2 inhibitörü olan siprofloksasin ile benzer bir etkileşim için klinik veri bulunmamasına rağmen, eş zamanlı kullanımı durumunda benzer etkiler beklenebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Zolpidem

Siprofloksasin ile birlikte uygulanması zolpidem kan düzeylerini artırabilir, eşzamanlı kullanımı tavsiye edilmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Siprofloksasinin hamile kadınlarda kullanımından elde edilen veriler, malformasyon veya fetüs/yenidoğan toksisitesini göstermemektedir.

Jüvenil ve doğum öncesi dönemde kinolonlara maruz kalan hayvanlarda tam olarak gelişmemiş kıkırdağa etkileri gözleendiğinden, ilacın olgunlaşmamış insan organizmasında/fetüste artiküler kıkırdak hasarına sebebiyet verebileceği dışlanamaz (Bkz. Bölüm 5.3).

Önlem olarak, hamilelikte siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Siprofloksasin anne sütüne itrah edilir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, siprofloksasin SİPROBEL'in emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için Bkz. Bölüm 5.3.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Nörolojik etkilerinden dolayı, siprofloksasin reaksiyon süresini etkileyebilir. Dolayısıyla, araba ya da araç kullanma becerisinde azalmaya neden olabilir.

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).

SİPROBEL kullanımında bildirilen advers reaksiyon sıklıkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmuştur. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); 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 advers reaksiyonlar "bilinmiyor" başlığı altında sıralanmıştır.

| Sistem organ sınıfı | Yaygın | Yaygın olmayan | Seyrek | Çok seyrek | Bilinmiyor |
|----------------------------------|--------|-----------------------------|--|---|------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | | Mikotik süper enfeksiyonlar | | | |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | | Eozinofili | Lökopeni, anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi. | Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit eden) | |
| Bağışıklık sistem hastalıkları | | | Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/anjiyoödem | Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden) (Bkz. Bölüm 4.4), serum hastalığı benzeri | |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|---|
| | | | | reaksiyon | |
| Metabolizma ve beslenme sistemi hastalıkları | | İştahta ve gıda alımında azalma | Hiperглиsemi Hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4) | | |
| Psikiyatrik hastalıklar | | Psikomotor hiperaktivite/ ajitasyon | Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon (intihar fikri/düşünceleri veya intihara teşebbüs ve intihar etmeye varma olasılığı) (Bkz. Bölüm 4.4), halüsinasyon | Psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/düşünceleri veya intihara teşebbüs ve intihar etmeye varma olasılığı) (Bkz. Bölüm 4.4), | Mani, hipomani dahil |
| Sinir sistemi hastalıkları | | Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları | Parestezi disestezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler (status epileptikus dahil), (Bkz. Bölüm 4.4), vertigo | Migren, koordinasyon bozukluğu, yürüme güçlüğü, koku bozuklukları, intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri), | Periferik nöropati ve polinöropati (Bkz. Bölüm 4.4) |
| Göz hastalıkları | | | Görme bozuklukları (ör diplopi) | Görsel renk bozuklukları | |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | | | Kulak çınlaması, işitme kaybı/ İşitme azalması | | |

| | | | | | |
|---|-----------------|---|---|--|---|
| Kardiyak hastalıklar | | | Taşikardi | | Ventriküler aritmi, torsades de pointes. (özellikle QT uzaması açısından risk faktörü bulunan hastalarda), EKG’de uzamış QT (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9) |
| Vasküler hastalıklar | | | Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop | Vaskülit | |
| Göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | | | Dispne (astımla ilgili durumlar dahil) | | |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı, diyare | Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği | Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlerle sonuçlanabilen) | Pankreatit | |
| Hepatobilyer hastalıklar | | Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı | Hepatik yetmezlik, kolestatik sarılık, hepatit | Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir.) (Bkz. Bölüm 4.4) | |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | | Döküntü, kaşıntı, ürtiker | Işık duyarlılığı reaksiyonları, (Bkz. Bölüm 4.4) | Peteşi, eritema multiforme, eritema nodosum, Stevens-Johnson sendromu (potansiyel olarak hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (potansiyel olarak hayatı tehdit edici) | Akut genel ekzantematöz püstüloz (AGEP) Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç sendromu (DRESS) |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|
| Kas-iskelet bağ doku ve kemik hastalıkları | | 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 Aşıl tendonu), (Bkz. Bölüm 4.4), myasthenia gravis şiddetlenmesi (Bkz. Bölüm 4.4) | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | Renal bozukluk | Renal yetmezlik Hematüri Kristalüri (Bkz. Bölüm 4.4) Tübülointerstisyel nefrit | | |
| Genel bozukluklar uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | | Asteni, ateş | Ödem, terleme (hiperhidrozis) | | |
| Araştırmalar | | 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 (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik hastalar

Yukarıda bahsedilen artropati (artralji, artrit) insidansı, yetişkinler için yapılan çalışmalardan elde edilen verilere refere etmektedir. Çocuklarda, yaygın olarak artropati meydana gelmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

Rutin acil durum aksiyonları dışında, 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 peritoneal 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: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, Florokinolonlar
ATC kodu: J01MA02

Etki mekanizması

Bir florokinolon antibakteriyel ilaç olarak siprofloksasinin bakterisid özelliği, bakteriyel DNA replikasyonu, transkripsiyonu, onarımı ve rekombinasyonu için gerekli enzimler olan tip II topoizomeraz (DNA giraz) ve topoizomeraz IV 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 topoizomeraz IV ve DNA girazdaki hedef alan mutasyonlarına bağlıdır. Siprofloksasin ve diğer florokinolonlar arasında çarpaz-direnç sonuçları değişkendir. Tekli mutasyonlar klinik dirençten çok duyarlılıkta azalmaya neden olabilir, ancak çoklu mutasyonlar genellikle klinik siprofloksasin direnci ve kinolon sınıfı arasında çarpaz dirençle sonuçlanabilir.

Aynı sınıfta yer alan çeşitli etkin maddelerin fizikokimyasal özellikleri ve her etkin maddenin taşınma sistemlerinin afinitesine bağlı olarak, geçirgenlik ve/veya etkin madde taşıma pompası direnç mekanizmalarının florokinolonların duyarlılığı üzerine değişken etkileri olabilir. Tüm *in-vitro* direnç mekanizmaları klinik izolatlar üzerinde yaygın olarak gözlemlenmektedir. 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.

Antibakteriyel aktivite spektrumu

Bakterilerin duyarlı veya dirençli olduğunu gösteren minimum konsantrasyon seviyeleri (breakpoints), duyarlı suşları orta seviyede duyarlı olan suşlardan ve orta seviyede duyarlı olanları ise dirençli suşlardan ayırır:

EUCAST tavsiyeleri

| Mikroorganizmalar | Duyarlı | Dirençli |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | Duyarlı $\leq 0,5$ mg/L | Dirençli >1 mg/L |

| | | |
|---|--------------------------|-----------------------|
| <i>Pseudomonas</i> türleri | Duyarlı $\leq 0,5$ 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 influenza</i> ve <i>Moraxella catarrhalis</i> | Duyarlı $\leq 0,5$ mg/L | Dirençli $>0,5$ mg/L |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Duyarlı $\leq 0,03$ mg/L | Dirençli $>0,06$ mg/L |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Duyarlı $\leq 0,03$ mg/L | Dirençli $>0,06$ mg/L |
| Türle ilgili olmayan kırılma noktaları* | Duyarlı $\leq 0,5$ 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.

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 siprofloksasine yaygın biçimde duyarlı olduğu gösterilmiştir:

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Bacillus anthracis (1)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Aeromonas spp. *Moraxella catarrhalis**
Brucella spp. *Neisseria meningitidis*
Citrobacter koseri *Pasteurella spp.*
Francisella tularensis *Salmonella spp.**
Haemophilus ducreyi *Shigella spp.**
*Haemophilus influenzae** *Vibrio spp.*
Legionella 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+ *Klebsiella pneumoniae**
Burkholderia cepacia+* *Morganella morganii**

Campylobacter spp. +*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Serratia marcescens**

*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens

Anaerobik mikroorganizmalar

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğaları 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 şarbon enfeksiyonunun önlenmesi için etkili doz olarak kabul edilmiştir. Tedaviyi uygulayan doktor şarbon 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.

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 bağılı 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 (M 1), sülfosiprofloksasin (M 2), oksosiprofloksasin (M 3) ve formilsiprofloksasin (M 4) 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.

| Siprofloksasinin 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 bağılı 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 içerisinde. 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 siprofloksasin 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

Mısır Nişastası

Mikrokristal selüloz PH 102

PVP K 30 (Kollidon 30)

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Kroskarmelloz sodyum (Ac-Di-sol)

Sepifilm 770 veya Opadry white OYS 7166 (hipromelloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, anataz titanyum dioksit)

6.2 - Geçimsizlikler

Belirtilmemiştir.

6.3 - Raf ömrü

36 ay

6.4 - Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC / PE / PVDC-Al Folyo Blister

Kutuda 14 film tablet halinde.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İstanbul
(216) 633 60 00
(216) 633 60 01

8 RUHSAT NUMARASI

210/1

9 İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-