

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

• CİPRONATİN de dâhil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:

- Tendinit ve tendon yırtılması
- Periferik nöropati
- Santral sinir sistemi etkileri

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

• CİPRONATİN de dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda CİPRONATİN kullanımından kaçınılmalıdır.

• CİPRONATİN'in de dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir:

- Akut bakteriyel sinüzit
- Komplike olmayan üriner enfeksiyon
- Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİPRONATİN 400 mg/200 mL I.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 200 mL'lik infüzyon çözeltisi, 400 mg siprofloksasin içerir

Yardımcı madde(ler): 1800 mg sodyum klorür (30,8 mmol)

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon solüsyonu

Berrak, hemen hemen renksiz ila hafif sarımsı renkte çözelti.

İnfüzyonluk çözeltinin pH değeri 3.5 ila 4.6 aralığındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Akut bakteriyel sinüzit, 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 duyarlık kanıtlanması gerekmektedir.

CİPRONATİN, aşağıdaki endikasyonların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Tedaviye başlamadan önce siprofloksasin direnci ile ilgili mevcut bilgilere özel dikkat gösterilmelidir. Antibakteriyel ajanların uygun kullanımlarına ilişkin mevcut resmi yönergeler dikkate alınmalıdır.

Yetişkinler

- Gram negatif bakterilerden kaynaklanan alt solunum yolu enfeksiyonları
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri
- Siprofloksasin sadece bu enfeksiyonların tedavisi için yaygın olarak önerilen diğer antibakteriyel maddelerin kullanılması uygun görülmediğinde kullanılmalıdır.
- Kistik fibröz veya bronşektazide bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Zatürre
- Kronik süpüratif otitis media
- Özellikle gram-negatif bakterilerin neden olduğu kronik sinüzitin akut alevlenmesi
- İdrar yolu enfeksiyonları
 - Akut piyelonefrit
 - Komplike piyelonefrit
 - Bakteriyel prostatit
- Genital sistem enfeksiyonları
 - Duyarlı *Neisseria gonorrhoea* 'ye bağlı olgular dahil epididimo-orşit
 - Duyarlı *Neisseria gonorrhoea* 'ye bağlı olgular dahil pelvik inflamatuvar hastalık
- Sindirim sistemi enfeksiyonları (ör. seyahat diyaresi)
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Gram negatif bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Malign dış otitis
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi)

Siprofloksasin, bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen ateşli nötropenik hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Çocuklar ve ergenler

- *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu kistik fibroziste bronko-pulmoner enfeksiyonlar
- Komplike idrar yolu enfeksiyonları ve akut piyelonefrit
- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi)

Siprofloksasin, gerekli görülmesi halinde çocuklarda ve ergenlerde görülen şiddetli enfeksiyonların tedavisi için kullanılabilir.

Tedavi, sadece çocuklarda ve ergenlerde kistik fibrozis ve/veya şiddetli enfeksiyon tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tedavi süresi, hastalığın şiddetine ve klinik ve bakteriyolojik seyrine bağlıdır.

Tedavinin intravenöz başlamasından sonra, doktorun kararıyla klinik olarak belirtilirse, tablet veya süspansiyonla oral tedavi uygulamasına geçilebilir. IV tedavisi, mümkün olan en kısa sürede oral uygulama yolu ile takip edilmelidir.

Şiddetli vakalarda veya hasta tablet alamıyorsa (ör. enteral beslenme uygulanan hastalar), oral uygulamaya geçilinceye kadar intravenöz siprofloksasin ile tedaviye başlanması önerilir.

Bazı bakterilerden (ör. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* veya *Staphylococci*) kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi, daha yüksek siprofloksasin dozları ve diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmasını gerektirebilir.

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

Yetişkinler

Endikasyonlar		Günlük doz (mg)	Tedavinin toplam süresi (en kısa sürede oral tedaviye geçiş dâhil)
Alt solunum yolu enfeksiyonları		Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	7-14 gün
Üst solunum yolu enfeksiyonları	Kronik sinüzitin akut alevlenmesi	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	7-14 gün
	Kronik süperatif otitis media	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	7-14 gün
	Malign dış otitis	Günde üç kez 400 mg	28 gün-3 ay
İdrar yolu enfeksiyonları (bkz. bölüm 4.4)	Akut ve komplike piyelonefrit	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	7-21 gün, bazı özel durumlarda (apse gibi) 21 günden daha uzun süre devam edilebilir.
	Bakteriyel prostatit	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	2 – 4 hafta (akut)
Genital sistem enfeksiyonları	Duyarlı <i>Neisseria gonorrhoea</i> 'ye bağlı olgular dahil epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalıklar	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	En az 14 gün

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 400 mg	1 gün
	<i>Shigella dysenteriae</i> tip 1'in neden olduğu diyare	Günde iki kez 400 mg	5 gün
	<i>Vibrio cholerae</i> 'nin neden olduğu diyare	Günde iki kez 400 mg	3 gün
	Tifo ateşi	Günde iki kez 400 mg	7 gün
	Gram negatif bakterilerden kaynaklanan intraabdominal enfeksiyonlar	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	5 – 14 gün
Gram negatif bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	7 – 14 gün
Kemik ve eklem enfeksiyonları		Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 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 400 mg ila üç kez 400 mg	Tedaviye tüm nötropeni periyodu süresince devam edilmelidir.
Parenteral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi. İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.		Günde iki kez 400 mg	<i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin onaylanmasından itibaren 60 gün

Uygulama Şekli:

CİPRONATİN, kullanımdan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Berrak değilse kullanılmamalıdır.

Siprofloksasin intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. Çocuklar için infüzyon süresi 60 dakikadır. Yetişkin hastalarda infüzyon süresi 400 mg siprofloksasin için 60 dakika ve 200

mg siprofloksasin için 30 dakikadır. Geniş bir vene yavaş infüzyon, hastanın rahatsızlığını en aza indirir ve venöz iritasyon riskini azaltır.

İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya diğer geçimli infüzyonluk çözeltilerle karıştırılarak verilebilir (bkz. bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalar için önerilen başlangıç ve idame dozları:

Kreatinin klirensi (mL/dk/1,73 m ²)	Serum kreatinini (mcmol/litre)	İntravenöz doz (mg)
> 60	<124	Genel doza bakınız.
30 – 60	124 – 168	Her 12 saatte 200-400 mg
<30	> 169	Her 24 saatte 200-400 mg
Hemodiyaliz tedavisi alan hastalar	> 169	Her 24 saatte 200-400 mg (diyaliz sonrası)
Periton diyalizi tedavisi alan hastalar	> 169	Her 24 saatte 200-400 mg

Renal bozukluğu olan çocuklarda doz çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Hepatik bozukluğu olan çocuklarda doz çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve ergenlerde doz, vücut ağırlığına göre belirlenir.

Endikasyonlar	Günlük doz (mg)	Tedavinin toplam süresi (en kısa sürede oral tedaviye geçiş dâhil)
Kistik fibrozis	Doz başına en fazla 400 mg ile günde üç kez 10 mg/kg vücutağırlığı	10 – 14 gün
Akut ya da komplike piyelonefrit	Doz başına en fazla 400 mg ile günde üç kez 6 mg/kg ila 10 mg/kg vücut ağırlığı.	10 – 21 gün
Parenteral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası küratif tedavi ilaç uygulanmasına şüpheli ya da doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.	Doz başına en fazla 400 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 400 mg ile günde üç kez 10 mg/kg vücut ağırlığı	Enfeksiyon çeşidine 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 karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1),
- Siprofloksasin ve tizanidinin 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

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

Geçmişte, kinolon veya florokinolon içeren ürünler kullanırken ciddi advers etkiler yaşayan hastalarda siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.8). Bu hastaların siprofloksasin ile tedavisi sadece alternatif tedavi seçeneklerinin yokluğunda ve dikkatli yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra başlatılmalıdır (Ayrıca bkz. bölüm 4.3).

Şiddetli enfeksiyonlar ve gram pozitif ve anaerobik bakterilere bağlı karma enfeksiyonlar

Siprofloksasin monoterapisi, ciddi enfeksiyonların ve gram pozitif veya anaerobik patojenlerden kaynaklanabilecek enfeksiyonların tedavisi için uygun değildir. Bu tür enfeksiyonlarda siprofloksasin diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte verilmelidir.

Streptokokal enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae* dahil)

Siprofloksasin, etkililiği yetersiz olduğundan dolayı streptokokal enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları

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

İdrar yolu 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.

Intra-abdominal enfeksiyonlar

Siprofloksasinin ameliyat sonrası intra-abdominal enfeksiyonların tedavisindeki etkililiğiyle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Seyahat diyaresi

Siprofloksasin seçiminde, ziyaret edilen ülkelerdeki ilgili patojenlerde siklofloksasin direnciyle ilgili bilgiler dikkate alınmalıdır.

Kemik ve eklem enfeksiyonları

Siprofloksasin, mikrobiyolojik rapor sonuçlarına bağlı olarak diğer anti-mikrobiyal maddelerle 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.

Pediyatrik popülasyon

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 olgunlaşmamış hayvanların ağırlık taşıyan eklemlerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili olarak yapılan randomize, çift kör bir çalışmadan elde edilen güvenlilik 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 itibarıyla ilaçla ilgili artropati insidansı sırasıyla %9 ve %5,7 olmuştur. Zamanla şüpheli ilaçla ilgili artropati olgularındaki artış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedaviye eklemler ve/veya çevresindeki dokularla ilgili olası advers olaylar nedeniyle dikkatli yarar/risk değerlendirmesinden sonra başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Kistik fibroziste bronko-pulmoner enfeksiyonlar

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

Komplike idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefritler

İdrar yolu enfeksiyonlarının siprofloksasin ile tedavisi diğerk tedaviler kullanılmadığında dūřunūlmelidir ve mikrobiyolojik sonuçlara dayandırılmalıdır. Klinik alışmalar 1-17 yaşlarındaki çocuklar ve adolesanları içermiştir.

Diğerk spesifik şiddetli enfeksiyonlar

Diğerk tedaviler kullanılmadığında veya geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik raporlar siprofloksasinin kullanımına gerekçe oluşturduğunda, resmi kılavuzlara göre veya dikkatle risk/yarar değerkendirmesi yapıldıktan sonra diğerk şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir. Yukarıda bahsedilenlerin dışındaki spesifik şiddetli enfeksiyonlarda siprofloksasinin kullanımı klinik çalışmalarda değerkendirilmemiştir ve klinik deneyim sınırlıdır. Bunun sonucu olarak, bu enfeksiyonları taşıyan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilir.

Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir ve yaşamı tehdit edici olabilir (bkz.bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve uygun tıbbi tedaviye geçilmelidir.

Kas-iskelet sistemi

Siprofloksasin genellikle kinolon tedavisine bağlı tendon hastalığı/bozukluğı öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, çok nadir durumlarda, neden olan organizmanın mikrobiyolojik verilerinin ve risk/fayda dengesinin değerkendirilmesinin ardından, mikrobiyolojik verilerin siprofloksasin kullanımını gerekelendirebildiği yerlerde özellikle standart tedavi başarısız olduğunda veya bakteriyel direnç var ise bazı şiddetli enfeksiyonların tedavisi için bu hastalara CİPRONATİN reçete edilebilir.

Tendinit ve tendon kopması

Tedavinin ilk 48 saati içinde bazen de iki taraflı olmak üzere, tendinit ve tendon kopması (zellikle, ancak bununla sınırlı olmamak üzere, aşıl tendonu) gerçekleşebilir. CİPRONATİN tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç aya kadar dahi tendon kopmaları ve inflamasyon oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, organ nakli yapılan hastalarda ve aynı anda kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda tendinit ve tendon kopması riski artmaktadır. Bu nedenle, kortikosteroidlerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Tendinitin ilk belirtisinde (r. aėrılı řiřlik, iltihaplanma) siprofloksasin tedavisi kesilmeli ve alternatif tedavi dūřunūlmelidir. Etkilenen uzuvlar uygun řekilde tedavi edilmelidir (immobilizasyon). Tendinopati belirtileri ortaya çıkarsa kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

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 ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar, florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

Görme bozuklukları

Görme azalır veya gözlerde herhangi bir etki yaşanır, derhal bir göz uzmanına danışılmalıdır.

Işığa duyarlılık

Siprofloksasinin ışığa duyarlılık reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Siprofloksasin alan hastalara, tedavi sırasında yoğun güneş ışığına veya UV ışınlarına doğrudan maruz kalmaktan kaçınmaları önerilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Santral sinir sistemi (SSS)

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi siprofloksasinin de nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşliğini düşürdüğü bilinmektedir. Status epileptikus vakaları bildirilmiştir. Siprofloksasin, nöbete yatkınlığı bulunan santral sinir sistemi bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet oluşması halinde, CİPRONATİN tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Psikiyatrik reaksiyonlar

CİPRONATİN de dahil olmak üzere florokinolonların ilk defa uygulanmasında sonra dahi psikiyatrik reaksiyonlar oluşabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikotik reaksiyonlar, intihar fikrine/düşüncelerine ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına kadar gidebilir. Hastanın bu reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, CİPRONATİN kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Periferik nöropati

Kinolon ve florokinolon alan hastalarda parestezi, hipestezi, disestezi veya güçsüzlüğe neden olan duyuşal veya sensörimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir. Geri dönüşümsüz bir durumun gelişmesini önlemek için ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma ve/veya zayıflık gibi nöropati semptomları gelişirse tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bilgilendirmeleri tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Kardiyak bozukluklar

Siprofloksasinin de dahil olduğu florokinolon grubu ilaçlar kullanılırken QT aralığında uzama için bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Örneğin:

- Konjenital uzun QT sendromu,
- QT aralığının uzamasına neden olabilecek ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanılması (ör. sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler)
- Hipokalemi veya hipomagnezemi gibi düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği
- Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya bradikardi gibi kalp hastalıkları

Yaşlı hastalar ve kadınlar QTc aralığını uzatan ilaçlara daha duyarlı olabilirler. Dolayısıyla bu popülasyonlarda siprofloksasinin de dahil olduğu florokinolon grubu ilaçlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapakçı regürjitasyonu/yetersizliği

Epidemiyolojik çalışmalar, florokinolon kullanımından sonra aort ve mitral kapak yetersizliği ve özellikle yaşlı popülasyonda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış bildirmektedir. Florokinolon alan hastalarda bazen rüptür (ölümcül vakalar dahil) ile komplike hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapakçıklarından herhangi birinde regürjitasyon/yetersizlik vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma veya konjenital kalp kapak hastalığı pozitif olan hastalarda, önceden aort anevrizması, aort diseksiyonu ve/veya kalp kapak hastalığı teşhisi konulan hastalarda, ya da diğer risk faktörleri veya aşağıdaki hastalıklara zemin hazırlayan durumlar mevcut olduğunda sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır:

-Aort anevrizması ve diseksiyonu ile kalp kapakçık yetmezliği (ör. Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit) vs.

-Aort anevrizması ve diseksiyonu (ör. Takayasu arteriti veya dev hücreli arterit gibi vasküler bozukluklar veya bilinen ateroskleroz veya Sjögren sendromu) vs.

-Kalp kapakçık yetmezliği (ör. enfektif endokardit)

Sistemik kortikosteroidlerle eş zamanlı tedavi gören hastalarda aort anevrizması ve diseksiyonu ve rüptür riski artabilir.

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara acil servise derhal başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Akut dispne, yeni başlayan kalp çarpıntısı veya abdomen ya da alt ekstremitelerde ödem gelişmesi durumunda hastaların doktora başvurmaları gerektiği belirtilmelidir.

Disglisemi

Tüm kinolonlarda olduğu gibi, oral bir hipoglisemik ajanla (ör. glibenklamid) veya insülinle birlikte tedavi gören, genellikle yaşlı diyabetik hastalarda hem hipoglisemi hem de hiperglisemi dahil olmak üzere kan glukozundaki bozukluklar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hipoglisemik koma vakaları bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda kan glukozunun dikkatli izlenmesi önerilir.

Gastrointestinal sistem

Tedavi sırasında veya daha sonra (tedaviden birkaç hafta sonra olmak üzere) ciddi ve inatçı diyare, acil tedavi gerektiren antibiyotik ilişkili bir koliti (olası ölümcül sonuçlarla hayatı tehdit eden) gösterebilir (bkz. bölüm 4.8). Bu gibi durumlarda CİPRONATİN derhal kesilmeli ve uygun tedaviye geçilmelidir. Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler bu durumda kontrendikedir.

Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (bkz.bölüm 4.8). Siprofloksasin alan hastalarda sıvı alımı iyi düzenlenmelidir ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

Renal fonksiyonda yetersizlik

Siprofloksasin büyük oranda böbreklerden değişmeden atıldığından, siprofloksasin birikimine bağlı advers ilaç reaksiyonlarının artmasını engellemek için böbrek yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlaması gerekmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Hepatobilier sistem

Siprofloksasin ile 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.

Metotreksat

Siprofloksasinin metotreksat ile birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Direnç

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşıkâr süper enfeksiyonla birlikte veya süper enfeksiyon olmaksızın siprofloksasine direnç gösteren bakteriler izole edilebilir. Uzun süreli tedaviler sırasında ve hastane enfeksiyonları ve/veya *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar tedavi edilirken siprofloksasine dirençli bakteriler açısından özel bir seçim riski bulunabilir.

Sitokrom P450

Siprofloksasin, CYP1A2 enzimlerini inhibe eder. Dolayısıyla eş zamanlı uygulanmış ve bu enzim tarafından metabolize edilen maddelerin (ör. tizanidin, teofilin, duloksetin, olanzapin, ropinirol, klozapin, agomelatin) serum konsantrasyonlarında artışa neden olur. Tizanidinin siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Siprofloksasin ile birlikte bu ilaçları alan hastalar klinik olarak doz aşımı belirtileri ve serum konsantrasyonlarının (ör. teofilin) tespit edilmesi açısından yakından izlenmelidir. (bkz. bölüm 4.5).

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.

Enjeksiyon yerinde reaksiyon

Siprofloksasin i.v. uygulamasından sonra lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyon süresi 30 dakika veya daha az ise bu reaksiyonlar daha sık görülür. İnfüzyonun tamamlanmasından sonra hızla düzelen lokal cilt reaksiyonları şeklinde görülebilirler. Reaksiyon tekrar etmiyor veya kötüleşmiyorsa daha sonra i.v. uygulama kontrendike değildir.

Testlerle etkileşim

Siprofloksasinin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* aktivitesi, siprofloksasin alan hastalardan alınan numunelerde yanlış negatif bakteriyolojik test sonuçlarına neden olabilir.

NaCl yüklemesi

Sodyum alımının tıbbi sorun olduğu hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom gibi durumu olan hastalarda) ek sodyum yüklemesinde dikkatli olunmalıdır.

Her şişe 708 mg (30,76 mmol) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların siprofloksasin üzerindeki etkisi:

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

CİPRONATİN diğer florokinolonlarla benzer şekilde QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları almakta olan hastalarda ihtiyatlı bir şekilde kullanılmalıdır (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) (Bkz. Bölüm 4.4).

Probenesid

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

Siprofloksasinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi:

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 tizanidin serum konsantrasyonlarına bağlı hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, CİPRONATİN ile birlikte uygulanmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.3)

Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin birlikte uygulanmaları serum teofilin düzeyinde arzu edilmeyen artışa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir ve nadiren bu etkiler hayatı tehdit edici veya öldürücü olabilir. Kombinasyon durumunda serum teofilin konsantrasyonları kontrol edilmeli ve gerektiğinde teofilin dozu azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Metotreksat

CİPRONATİN 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. Eş zamanlı kullanım önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Fenitoin

Aynı anda siprofloksasin ve fenitoin uygulanması artan ya da azalan serum fenitoin seviyelerine neden olabilir, dolayısıyla hastanın ilaç seviyeleri açısından izlenmesi gerekmektedir.

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

CİPRONATİN'in bir vitamin K antagonistiyle eş zamanlı 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. CİPRONATİN'in bir vitamin K antagonistiyle (ör, varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

Oral antidiyabetik ilaçlar

Siprofloksasin ile başta sülfonilüreler olmak üzere (örn. glibenklamid, glimepirid) oral antidiyabetik ajanlar aynı anda uygulandığında, muhtemelen oral antidiyabetik ajanın etkisini güçlendirmesi nedeniyle hipoglisemi olduğu bildirilmiştir.

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, modere bir CYP450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eş zamanlı kullanımı ropinirolün C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84'lük artışa neden olmuştur. CİPRONATİN ile eş zamanlı 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 eş zamanlı kullanımının, intravenöz lidokain klirensini % 22 azalttığı gösterilmiştir. Lidokain tedavisi iyi tolere edilmesine karşı, vaka raporlarında eş zamanlı uygulamada ortaya çıkabilecek siprofloksasin ile ilişkili muhtemel yan etkiler bildirilmektedir.

Klozapin

250 mg siprofloksasinin 7 gün süreyle klozapinle eş zamanlı uygulamasını takiben, klozapin ve N-desmetilklozapin serum konsantrasyonları sırasıyla %29 ve %31 oranlarında artmıştır. Siprofloksasin ile eş zamanlı kullanım sırasında ya da hemen sonrasında klinik surveyans ve uygun klozapin doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.4)

Sildenafil

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

Agomelatin

Klinik çalışmalarda, güçlü bir CYP450 1A2 izoenzim inhibitörü olan fluvoksaminin agomelatin metabolizmasını önemli derecede inhibe ederek agomelatine maruziyeti 60 kat artırmakta olduğu gösterilmiştir. Orta dereceli bir CYP450 1A2 inhibitörü olan siprofloksasin ile olası bir etkileşim için klinik veri bulunmamasına rağmen, eş zamanlı kullanımı durumunda benzer etkiler beklenebilir (bkz. bölüm 4.4).

Zolpidem

Siprofloksasin ile birlikte uygulanması, kandaki zolpidem değerlerinde artışa neden olabilir, eş zamanlı kullanım önerilmez.

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

CİPRONATİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hamile kadınlara siprofloksasin uygulamasına ilişkin mevcut veriler, siprofloksasinin malformatif veya fetoneonatal toksisitesine işaret etmemektedir. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Kinolonlara maruz kalan yavru hayvanlarda ve doğum öncesi hayvanlarda, olgunlaşmamış kıkırdak üzerindeki etkiler gözlenmiştir, bu nedenle ilacın insan olgunlaşmamış organizmasında/fetüsünde eklem kıkırdağına zarar verebileceği göz ardı edilemez (bkz. bölüm 5.3).

CİPRONATİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Siprofloksasin anne sütüne geçmektedir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, CİPRONATİN'in emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için bakınız 5.3

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nörolojik etkileri nedeniyle siprofloksasin reaksiyon süresini etkileyebilir. Bu nedenle, araç veya makine kullanma kabiliyeti zarar görebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları mide bulantısı, ishal, kusma, transaminazlarda geçici artış, döküntü, enjeksiyon ve infüzyon bölgesi reaksiyonlarıdır.

Klinik çalışmalar ve siprofloksasinle (oral, intravenöz ve ardışık terapi) pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanımlanan ve sıklık kategorileri belirlenen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına (MedDRA) göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık analizi hem oral hem de intravenöz siprofloksasin uygulamasından gelen veriler dikkate alınarak yapılmıştır.

Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mikotik süperenfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili

Seyrek: Lökopeni, anemi, nötrofeni, lökositoz, trombositemi

Çok seyrek: Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit edici), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit edici)

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit edici) (bkz. bölüm 4.4), serum hastalığı benzeri reaksiyon

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı sendromu (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalma

Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi (bkz. bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Hipoglisemik koma (bkz. bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar *

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

Seyrek: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı) (bkz. bölüm 4.4), halüsinasyon

Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı) (bkz. bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Hipomani dahil mani

Sinir sistemi hastalıkları *

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

Seyrek: Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor, nöbetler (status epilepticus dahil, bkz. bölüm 4.4), vertigo

Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, yürüyüş bozukluğu, koku alma bozuklukları, intrakraniyal hipertansiyon ve psödotümör serebri

Bilinmiyor: Periferik nöropati ve polinöropati

Göz hastalıkları *

Seyrek: Görme bozuklukları (ör. diplopi)

Çok seyrek: Görsel renk bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları *

Seyrek: Kulak çınlaması, işitme kaybı, işitmede azalma

Kardiyak hastalıklar **

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: ventriküler aritmi, torsades de pointes (ağırlıklı olarak QT uzaması için risk faktörleri olan hastalarda bildirilmiştir), EKG QT uzaması (bkz. bölüm 4.4 ve 4.9)

Vasküler hastalıklar**

Seyrek: Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın olmayan: Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, flatulans

Seyrek: Antibiyotik ilişkili kolit (çok seyrek hayatı tehdit edici) (bkz. bölüm 4.4)

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı

Seyrek: Hepatik yetmezlik, kolestatik sarılık, hepatit

Cok seyrek: Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit edici karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir) (bkz. bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Doküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Işık duyarlılığı reaksiyonları (bkz. bölüm 4.4)

Çok seyrek: Peteşi, eritema multiforme, eritema nodosum, Stevens-Johnson sendromu hayatı tehdit edici potansiyelde), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici potansiyelde)

Bilinmiyor: Akut generalize egzantematoz püstülozis (AGEP), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas-iskelet sistemi ağrısı (ör. ekstremité ağrısı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı), artralji

Seyrek: Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu) (bkz. bölüm 4.4), myasthenia gravis şiddetlenmesi (bkz. bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal bozukluk

Seyrek: Renal yetmezlik, hematüri, kristalüri (bkz. bölüm 4.4), tübülointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

Yaygın: Enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları (sadece intravenöz uygulamalarda)

Yaygın olmayan: Asteni, ateş

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

Seyrek: amilaz artışı

Bilinmiyor: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) artışı (Vitamin K antagonisti ile tedavi edilen hastalarda)

*Kinolonlar ve florokinolonlar kullanımıyla ilişkili olarak önceden mevcut risk faktörlerine bağlı olmaksızın, bazı durumlarda bazen çoklu sistem organ sınıfını ve duyusunu (tendinit, tendon kopması, artralji, ekstremitelerde ağrı, yürüme bozukluğu, parestezi ile ilişkili nöropatiler, depresyon, yorgunluk, hafıza bozukluğu, uyku bozuklukları ve işitme, görme, tat ve koku bozukluğu gibi reaksiyonlar dahil) etkileyen uzun süreli (aylar veya yıllar sürebilen), sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz, çok seyrek ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz.bölüm 4.4).

**Florokinolon alan hastalarda bazen rüptür (ölümcül vakalar dahil) ile komplike hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarından herhangi birinin regürjitasyonu/yetersizliği vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Aşağıdaki belirtilen istenmeyen etkiler, intravenöz veya sıralı (intravenöz ile oral) tedavi uygulanan hasta alt gruplarında daha yüksek bir sıklık kategorisine sahiptir.

Yaygın	Kusma, transaminazlarda geçici artış, döküntü
Yaygın olmayan	Trombositopeni, trombositemi, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, parestezi ve disestezi, nöbetler, vertigo, görme bozuklukları, işitme kaybı, taşikardi, vazodilatasyon, hipotansiyon, geçici hepatik yetmezlik, kolestatik sarılık, renal yetmezlik, ödem
Seyrek	Pansitopeni, kemik iliği depresyonu, anaflaktik şok, psikotik reaksiyonlar, migren, koku alma bozuklukları, işitme azalması, vaskülit, pankreatit, karaciğer nekrozu, peteşi, tendon yırtılması

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

Pediyatrik popülasyon

Yukarıda bahsedilen artropati (artralji, artrit) insidansı, yetişkinler için yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Çocuklarda, artropati yaygın olarak 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 doz aşımının hafif toksisite semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir. 16 g'lık bir 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.

Acil durum önlemlerinin (ör. ventriküler boşaltımı takiben tıbbi karbon) dışında kristalürinin önlenmesi için gerekirse idrar pH'ı ve asitliği de dahil olmak üzere böbrek işlevinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastaya bol sıvı verilmelidir. Kalsiyum veya magnezyum içeren antasitler teorik olarak aşırı dozlarda siprofloksasin emilimini azaltabilir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile sadece az miktarda (<%10) siprofloksasin uzaklaştırılabilir. Doz aşımı durumunda, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığında uzama ihtimalinden dolayı EKG izlemi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, Florokinolonlar
ATC kodu: J01MA02

Etki mekanizması

Siprofloksasinin bakterisid özelliği, bakteriyel DNA replikasyonu, transkripsiyonu, onarımı ve rekombinasyonu için gerekli enzimler olan tip II topoizomera (DNA giraz) ve topoizomera IV enzimlerinin inhibisyonunu içermektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

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

Direnç mekanizması

In vitro siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla topoizomera-IV ve DNA girazdaki hedef alan mutasyonlarına bağlıdır. Siprofloksasin ve diğer florokinolonlar arasındaki çapraz direnç sonuçları değişkendir. Tekli mutasyonlar klinik dirençle sonuçlanmaz ancak çoklu mutasyonlar genellikle aynı sınıftaki etkin maddelerin tümüne ya da çoğuna karşı klinik dirençle sonuçlanır.

Aynı sınıftaki çeşitli etkin maddelerin fizikokimyasal özellikleri ve her bir etkin madde için taşıma sistemi afinitesine bağlı olarak, geçirgenlik ve/veya etkin madde atım pompası direnç mekanizmalarının florokinolon duyarlılığı üzerinde değişken etkileri olabilir. Tüm *in vitro* direnç mekanizmaları klinik izolatlar üzerinde yaygın olarak gözlemlenmektedir. Geçirgenlik bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*'da yaygındır) ve atım mekanizmaları gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir.

Qnr geni tarafından kodlanmış plazmid-aracılı direnç bildirilmiştir.

Antibakteriyel aktivite spektrumu

Kırılma noktaları, duyarlı suşları orta seviyede duyarlı olan suşlardan ve orta seviyede duyarlı olanları ise dirençli suşlardan ayırır:

EUCAST önerileri

Mikroorganizmalar	Duyarlı	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	Duyarlı $\leq 0,25$ mg/L	Dirençli $> 0,5$ mg/L
<i>Salmonella spp.</i>	Duyarlı $\leq 0,06$ mg/L	Dirençli $> 0,06$ mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	Duyarlı $\leq 0,5$ mg/L	Dirençli $> 0,5$ mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp. I</i>	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	Duyarlı $\leq 0,06$ mg/L	Dirençli $> 0,06$ mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Duyarlı $\leq 0,125$ mg/L	Dirençli $> 0,125$ 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 $> 0,03$ mg/L
Türlerle ilgili olmayan kırılma noktaları *	Duyarlı $\leq 0,25$ mg/L	Dirençli $> 0,5$ mg/L

Staphylococcus spp. – yüksek dozda tedaviyle ilişkili siprofloksasin için kırılma noktası

*Türlerle ilgili olmayan kırılma noktaları temel olarak FK/FD verilerine dayanılarak belirlenmiştir ve belirli türlerin MİK dağılımlarından bağımsızdır. Bunlar yalnızca türe özgü kesme noktası verilmemiş olan türlerde kullanım içindir ve duyarlılık testinin önerilmediği türler için geçerli değildir.

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.

Siprofloksasin duyarlılığına göre ilgili türlerin gruplandırılması (*Streptococcus* türleri için bölüm 4.4'e bakınız)

YAYGIN DUYARLI TÜRLER
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>

<i>Salmonella</i> spp. * <i>Shigella</i> spp. * <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Diğer mikroorganizmalar</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (β) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (β) <i>Mycoplasma hominis</i> (β) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (β)
EDİNİLMİŞ DİRENCİN SORUN OLABİLECEĞİ TÜRLER
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (β) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *

<u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acne</i>
DOĞAL DİRENÇLİ ORGANİZMALAR
<u>Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobik mikroorganizmalar</u> Yukarıda listelenenler dışında
<u>Diğer mikroorganizmalar</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı izolatlar için klinik etkililik gösterilmiştir. + Bir veya daha fazla AB ülkesinde direnç oranı $\geq$ %50. (β) Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda doğal orta duyarlılık. (1) <i>Bacillus anthracis</i> sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyon çalışmaları 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. İnsanlarda önerilen kullanımı esas olarak <i>in vitro</i> 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 <i>S. aureus</i> çok yaygın olarak florokinolonlara karşı direnç gösterir. Metisiline direnç oranı tüm stafilokok türleri arasında yaklaşık % 20 ila % 50'dir ve genellikle nozokomiyal izolatlarda daha yüksektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz infüzyondan sonra maksimum serum konsantrasyonuna infüzyonun sonunda ulaşır. Siprofloksasin farmakokinetiği intravenöz yoldan 400 mg doza kadar doğrusaldır.

Farmakokinetik parametreler açısından intravenöz günde iki defa ve günde üç defa doz rejimlerinin karşılaştırılmasında, siprofloksasin ve metabolitlerinin birikmediği görülmüştür.

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

400 mg siprofloksasin 60 dakika i.v. infüzyon veya 500 mg siprofloksasin oral yolla her 12 saatte bir verildiğinde, konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (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 eğrisi altında kalan alan (EAA) açısından biyoeşdeğerdir.

Dağılım:

Siprofloksasinin protein bağlanması düşüktür (%20-30) Siprofloksasin, büyük ölçüde iyonlaştırılmamış bir formda plazmada bulunur ve kararlı durum dağılım hacmi yüksektir (2-3 L/kg vücut ağırlığı) Siprofloksasin, akciğer (epitelyal sıvı, alveoler makrofajlar, biyopsi dokusu), sinüsler, iltihaplı lezyonlar (kantartilerin blister sıvısı) ve ürogenital sistem (idrar, prostat, endometriyum) gibi toplam konsantrasyonun plazma konsantrasyonunu aştığı çeşitli dokularda yüksek seviyelere ulaşmaktadır.

Biyotransformasyon:

Düşük konsantrasyonlu 4 metaboliti olduğu bildirilmiştir. Bu metabolitler desetilensiprofloksasin (M1), sulfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olup; ana bileşikten daha düşük bir derecede *in vitro* antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Siprofloksasinin CYP4501A2 izo-enzimlerinin orta derecede bir inhibitörü olduğu bilinmektedir.

Eliminasyon:

Siprofloksasin büyük ölçüde renal yolla değişmemiş halde, daha küçük oranda ise feçesle atılmaktadır.

Siprofloksasin atılımı (Dozun % oranı) İntravenöz uygulama

	İdrar	Feçes
Siprofloksasin	61,5	15,2
Metabolitler (M1-M4)	9,5	2,6

Renal klirens 180-300 mL/kg/saat, total vücut klirensi 480-600 mL/kg/saat'tir. Siprofloksasin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyona maruz kalır. Ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu siprofloksasinin yarı ömrünün 12 saate kadar artmasına neden olur.

Siprofloksasinin renal olmayan klirensi esas olarak metabolizma ve aktif transintestinal sekresyona bağlıdır. Dozun % 1'i safra yoluyla atılır ve siprofloksasin safrada yüksek konsantrasyonda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır. 1 yaşın üzerindeki çocuklarda gerçekleştirilen bir çalışmada C_{maks} ve EAA yaşa bağımlı bulunmamıştır. C_{maks} ve EAA değerlerinde çoklu doz (günde 3 kez 10 mg/kg) uygulamasını takiben kayda değer bir artış görülmemiştir.

Ciddi septisemisi olan 10 çocuktan, 1 yaşından küçük olanlarda 10 mg/kg doz seviyesinde 1 saatlik infüzyonu takiben C_{maks} değeri 6.1 mg/L (aralık 4.6-8.3 mg/L); 1 ila 5 yaş arasındaki çocuklarda ise C_{maks} 7.2 mg/L (aralık 4.7-11.8 mg/L) bulunmuştur. EAA değerleri ilgili yaş gruplarında sırasıyla 17.4 mg*saat/L (aralık 11.8-32.0 mg*saat/L) ve 16.5 mg*saat/L (aralık 11.0-23.8 mg*saat/L)'dir. Bu değerler yetişkinler için terapötik dozlarda rapor edilen aralıktadır. Çeşitli hastalıkları olan pediatrik hastaların popülasyon farmakokinetik analizleri esas alındığında, çocuklardaki tahmini ortalama yarı-ömrü 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı ise %50 ila %80'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, tek doz toksisitesi, tekrarlı doz toksisitesi, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesiyle ilgili geleneksel çalışmalar zemininde insanlar için hiçbir özel risk ortaya çıkarmamıştır. Bir dizi diğer kinolonda olduğu gibi siprofloksasin klinik olarak ilişkili maruziyet seviyelerinde hayvanlarda fototoksiktir. Fotomutajenisite / fotokarsinojenisite verileri in vitro ve hayvan deneylerinde siprofloksasinin zayıf fotomutajenik veya fototümörijenik etkisini göstermiştir. Bu etki diğer giraz inhibitörlerinin etkisiyle karşılatılabilir düzeydedir.

Artiküler tolerabilite:

Diğer giraz inhibitörleri için bildirildiği gibi, siprofloksasin olgunlaşmamış hayvanlarda yüksek ağırlık kaldıran büyük eklemlerde hasara neden olur. Kıkırdak hasarının derecesi yaş, tür ve doza göre değişiklik gösterir; bu hasar eklemler üzerindeki ağırlığı alarak azaltılabilir. Olgun hayvanlarla (sıçan, köpek) yapılan çalışmalar kıkırdak lezyonlarına ait kanıt ortaya çıkarmamıştır. Genç beagle köpekleriyle yapılan bir çalışmada, siprofloksasin iki haftalık tedavinin ardından terapötik dozlarda şiddetli artiküler değişikliklere neden olmuştur ve bu değişiklikler 5 ay sonra hala gözlenebilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit çözeltisi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Siprofloksasin infüzyonluk çözelti (%0.9 NaCl) içeren serum fizyolojik, Ringer solüsyonu, Ringer laktat solüsyonu, %5 ve %10 glukoz solüsyonu, %10 fruktoz solüsyonu, %0.225 veya %0.45 NaCl içeren %5 glukoz solüsyonu ile geçimlidir. Belirtilen infüzyon solüsyonları ile karıştırıldığında, mikrobiyolojik açıdan ve ışık duyarlılığı açısından karıştırıldıktan sonra kısa süre içinde uygulanmalıdır.

Diğer infüzyon solüsyonları ve tedavi edici ürünler ile geçimli olduğu kanıtlanmadıkça, infüzyon solüsyonu mutlaka ayrı olarak uygulanmalıdır. Geçimsizliğin görsel belirtileri çökme, bulutlanma ve renk değişikliğidir.

Solüsyonun pH değerinde fiziksel veya kimyasal olarak stabil olmayan tüm infüzyon solüsyonları / tedavi edici ürünlerle (örneğin, penisilinler, heparin solüsyonları), özellikle alkali bir pH değerine ayarlanmış solüsyonlarla kombinasyonunda geçimsizlik görülebilir (CİPRONATİN infüzyonluk çözelti (%0.9 NaCl) pH değeri 3.5-4.6'dır).

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Dondurmayınız.

Kullanım kolaylığı için infüzyon şişesinin tıpası merkezdeki halkanın içine girmelidir. Dıştaki halkanın içine girmesi şişe tıpasının zarar görmesine sebep olabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz tip II cam infüzyon şişesi, içi silikonize, klorobutil tıpa, gri mat, PTFE kaplı 200 ml'lik cam şişede 400 mg siprofloksasin baz içeren 200 ml infüzyon solüsyonu.

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

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

Kullanıma hazırlama

CİPRONATİN i.v. infüzyon ile 60 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır.

Geniş bir vene yavaş infüzyon hastanın rahatsızlığını minimize eder ve venöz irritasyon riskini azaltır.

İnfüzyon solüsyonu direkt veya geçimli olduğu diğer infüzyon solüsyonları ile karıştırılarak verilebilir.

Soğukta çökme oluşabilir ve oda sıcaklığında tekrar çözünebilir; bu nedenle infüzyonluk çözeltinin buzdolabında saklanmaması önerilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ATABAY KİMYA SAN. VE TİC. A.Ş.

Kadıköy / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.02.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ