

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: TENDİNİT VE TENDON YIRTIILMASI, 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 etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözleendiği 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 250 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film tablet 250 mg siprofloksasin eşdeğeri 291,5 mg siprofloksasin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum 15 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz renkli film kaplı, bikonveks 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 250 mg film 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 süperatif otitis media (bkz. Bölüm 4.4)
- Özellikle Gram negatif bakterilere bağlı olduğunda kronik sinüzitin akut alevlenmeleri (bkz. Bölüm 4.4)
- İdrar yolu enfeksiyonları
 - Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)
 - Komplike idrar yolu enfeksiyonları
 - 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 yaşı)

- 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 da kullanılabilir.

Siprofiloksasin, çocuk ve ergenlerde kistik fibröz ve/veya şiddetli enfeksiyon tedavisinde deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır (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, nötrojenik hastalardaki enfeksiyonlar ve kemik ile eklem enfeksiyonları) tedavisi de dahil olan patojenlere bağlı olarak diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulama gerektirebilir.

Yetişkinler

Endikasyonlar		mg olarak günlük doz	Toplam tedavi süresi (potansiyel olarak siprofloksasin ile ilk parenteral tedavi dahil)
Alt solunum yolu enfeksiyonları - 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 (örn. abse) 21 günden daha uzun bir süre devam edilebilir
Genital sistem enfeksiyonları	Gonokokal üretit 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
Gastrointestinal kanal enfeksiyonları ve intra- abdominal enfeksiyonlar	<i>Vibrio cholerae</i> 'nin neden olduğu diyare	Günde iki kez 500 mg	3 gün
	Tifo ateşi	Günde iki kez 500 mg	7 gün
	Gram-negatif bakterilerden kaynaklanan intra- abdominal enfeksiyonlar	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	5 ila 14 gün
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
Kemik ve eklem enfeksiyonları		Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	En fazla 3 ay
Bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen ateşli nötropenik hastalıklar Siprofloksasin, resmi kılavuzlar doğrultusunda uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.		Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	Tedaviye, tüm nötropeni periyodu süresince devam edilmelidir.
<i>Neisseria meningitidis</i> 'e bağlı invaziv enfeksiyonların profilaksisi		Tek doz olarak 500 mg	1 gün (tek doz)
Klinik açıdan uygun olduğunda oral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.		Günde iki kez 500 mg	<i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bkz. Bölüm 4.2.

Uygulama şekli:

Ağız yoluyla uygulanır.

Tabletler bir miktar sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır.

SİPROBEL yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Aç karnına alındığında etken madde daha hızlı absorbe olmaktadır. Bu durumda, tabletler süt ürünleri ya da mineral takviyesi içeceklerle (Örn. süt, yoğurt, kalsiyum takviyeli portakal suyu) birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalık şiddetine veya diğer nedenlerden (örn. enteral beslenme uygulanan hastalarda) dolayı tablet alamayan hastalara, siprofloksasinin intravenöz yolla verilmesi önerilmektedir. İntravenöz uygulamadan sonra tedaviye oral olarak devam edilebilir.

Bir doz atlanırsa, bir sonraki belirlenmiş dozdan en geç 6 saat önce olmak üzere herhangi bir zamanda alınmalıdır. Bir sonraki doza 6 saatten daha az bir süre kalmışsa, unutulmuş doz alınmamalı ve bir sonraki belirlenmiş dozla tedaviye reçete edildiği şekilde devam edilmelidir. Kaçırılan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

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

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalar için önerilen başlangıç ve idame dozları:

Kreatinin Klirensi (mL/dak/1,73 m ²)	Serum Kreatinin (mikromol/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 İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.	Doz başına en fazla 500 mg ile günde iki kez 10 mg/kg ila 15 mg/kg vücut ağırlığı	<i>Bacillus anthracis</i> maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün
Diğer şiddetli enfeksiyonlar	Doz başına en fazla 750 mg ile günde iki kez 20 mg/kg vücut ağırlığı	Enfeksiyon tipine göre

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, enfeksiyonun şiddetine ve hastanın 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. 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 (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) yaygın görülen advers reaksiyonlardır. (bkz. Bölüm 4.8).

SİPROBEL tedavisine başladıktan saatler ya da haftalar sonra, bu reaksiyonlar görülebilir. Bu reaksiyonlar her yaş grubunda ve önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalarda ortaya çıkabilmektedir.

Ciddi advers reaksiyonun herhangi bulgusu ya da semptomlarının ortaya çıkması durumunda, SİPROBEL tedavisi derhal sonlandırılmalıdır. Ayrıca, florokinolon kullanımı ile bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda, diğer kinolonlar dahil SİPROBEL kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi, kronik sinüzitin akut alevlenmeleri, kronik süpüratif otitis media, malign otitis externa ve komplike olmayan üriner enfeksiyonlarda diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda kullanılabilir. Buna ilave olarak, üriner sistem enfeksiyonları olan hastalarda antibiyogram ile siprofiloksasin duyarlılığının 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	7 ila 14 gün
	Kronik süpüratif otitis media	Günde iki kez 500 mg ila 750 mg	7 ila 14 gün
	Malign otitis externa	Günde iki doz 750 mg	28 gün ile 3 ay arası
Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları		Günde iki kez 250 mg ila 500 mg	3 gün
		Premenopozal kadınlarda tek doz 500 mg kullanılabilir	

Geçmişte kinolon veya florokinolon içeren ürünler kullanırken ciddi advers etkiler yaşayan hastalarda SİPROBEL'in kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların SİPROBEL ile tedavisine yalnızca alternatif tedavi seçenekleri bulunmadığı durumlarda ve dikkatli fayda/risk değerlendirmesi sonrasında başlanmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

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

Şiddetli enfeksiyonlar ve Gram pozitif veya anaerobik patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde, siprofloksasin monoterapi uygun değildir. Bu tip enfeksiyonlarda SİPROBEL, diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.

Streptokokal enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae* dahil):

Streptokokal enfeksiyonların tedavisinde siprofloksasinin etkililiği yetersiz olduğundan, SİPROBEL tedavisi önerilmemektedir.

Genital sistem enfeksiyonları:

Gonokokal üretrit, servisit, epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalıklar florokinolona dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatlarından kaynaklanabilir. Bu nedenle gonokokal üretrit veya servisit tedavisinde sadece siprofloksasine dirençli *Neisseria gonorrhoeae* dışlandığında, SİPROBEL tedavisi uygulanmalıdır.

Epididimo-orşit ve pelvik inflamatuvar hastalarında (siprofloksasine dirençli *Neisseria*

gonorrhoeae dışlanamadığında) siprofiloksasin ampirik tedavisi başka bir antibakteriyel ajan (örn. sefalosporinler) ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Üç gün boyunca uygulanan tedavi sonrasında klinik iyileşme sağlanamadığında, hasta 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 süreli kullanımı yerine, kısa sürelerde daha etkili olması beklenmektedir. Bu durum, *Escherichia coli*'nin kinolonlara karşı gittikçe artan direnç düzeyi açısından daha fazla dikkate alınmalıdır.

Intra-abdominal enfeksiyonlar:

SİPROBEL'in, cerrahi sonrası intra-abdominal enfeksiyonlardaki etkililiği ile ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır.

Seyahat ishali:

Seyahat edilen ülkelerde hastalığa neden olan patojenlerin, siprofloksasine direnci ile ilişkili bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemik ve eklem enfeksiyonları:

Mikrobiyolojik değerlendirme sonrasında, SİPROBEL diğer antimikrobiyal ajanlar ile kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır.

Solunum yolu şarbonu:

İnsanlarda kullanım, sınırlı sayıdaki *in-vitro* duyarlılık verileri ve hayvanlardan elde edilen deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Tedavi öncesinde şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası konsensüs raporlarına başvurulmalıdır.

Çocuklar ve ergenler

Siprofloksasinin çocuk ve adolesanlardaki kullanımı öncesinde, güncel tedavi kılavuzları değerlendirilmelidir. Siprofiloksasin, çocuk ve ergenlerde kistik fibröz ve/veya şiddetli enfeksiyon tedavisinde deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Siprofloksasin tedavisinin yavru hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde, artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda siprofloksasin kullanımının değerlendirildiği, randomize, çift kör çalışmadan elde edilen güvenlilik verileri (siprofloksasin: n=335, ortalama yaş 6,3; karşılaştırılan ilaç: n=349, ortalama yaş 6,2; yaş aralığı 1-17), siprofiloksasin ile ilgili olduğu şüphelenilen artropati (eklemle ilgili klinik belirti ve semptomlardan farklı) insidansı %7,2 ile %4,6 olarak 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. 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:

Siprofiloksasin ile yapılan klinik çalışmalara, 5–17 yaş grubu çocuk ve gençler dahil edilmiştir.

1 ile 5 yaş arası çocuk hastaların tedavisine ilişkin deneyimler daha sınırlı düzeydedir.

Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit:

Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit tedavisinde siprofloksasin, mikrobiyolojik değerlendirme sonrası ve diğer moleküllere yanıt alınmadığında kullanılmalıdır. Klinik çalışmalarda 1-17 yaş arası çocuklar ve gençler dahil edilmiştir.

Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar:

SİPROBEL şiddetli enfeksiyon tedavisinde, diğer konvansiyonel tedaviler ile başarı elde edilemediğinde, mikrobiyolojik değerlendirme ve tedavi kılavuzları önerisiyle, fayda risk değerlendirilmesi sonucunda kullanılabilir.

Yukarıda bahsedilen durumlar dışında, şiddetli enfeksiyon tedavisinde siprofiloksasin kullanımı klinik çalışmalarda değerlendirilmemiş ve klinik deneyim sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla bu enfeksiyonların görüldüğü hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Aşırı duyarlılık:

Bazı vakalarda, ilk doz SİPROBEL tedavisi sonrasında anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonları da içeren aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.8) ve bu durum yaşamı tehdit edici olabilir. Bu gibi durumlarda SİPROBEL kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Uzamış, sakatlığa sebep olan ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi advers ilaç reaksiyonları:

Kinolon ve florokinolon alan hastalarda, yaşları veya önceden mevcut risk faktörleri gözetilmeksizin, farklı, bazen birden çok vücut sistemini (kas-iskelet, sinir, psikiyatrik ve duyu) etkileyen çok nadir, uzamış (aylar veya yıllar süren), sakatlığa sebep olan ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz ciddi advers ilaç reaksiyonu vakaları bildirilmiştir. SİPROBEL, herhangi ciddi advers reaksiyona ait ilk belirti veya semptomlarda derhal kesilmeli ve hastalara, tavsiye için doktorlarına başvurması tavsiye edilmelidir.

Tendinit ve tendon yırtılması:

SİPROBEL, kinolon tedavisi sonrasında tendinit ve tendon yırtılması öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hastalığın neden olacağı risklerin değerlendirilmesi ve standart tedavinin başarısız olduğu veya direnç olan şiddetli enfeksiyon hastalarına SİPROBEL tedavisi tercih edilebilir.

Kinolon ve florokinolon ile tedaviye başladıktan 48 saat gibi kısa bir süre içerisinde bazen bilateral olabilen tendinit ve tendon yırtılması (özellikle ancak ağıl tendonu ile sınırlı olmaksızın), tedavi bırakıldıktan sonra birkaç aya kadar meydana geldiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tendinit ve tendon yırtılması riski, yaşlı hastalarda, renal bozukluğu olan hastalarda, solid organ nakli hastalarında veya eş zamanlı olarak kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda artar. Dolayısıyla kortikosteroidlerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

İlk tendinit belirtisi görüldüğünde (örn. ağrılı şişlik, inflamasyon), SİPROBEL tedavisi bırakılmalıdır ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Etkilenen bacak uygun şekilde tedavi edilmelidir (örn. immobilizasyon). Tendinopati belirtileri ortaya çıktığı takdirde kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

Myasthenia Gravis hastalığının şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravis hastalarında kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravis hastalarında, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan pazarlama sonrası bildirilen ciddi advers olaylar bildirilmiştir. Myasthenia gravis hastalarında florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8).

Görme bozuklukları:

SİPROBEL tedavisi sırasında görme bozukluğu veya gözlerde herhangi bir etki hissedilirse, derhal göz doktoruna başvurulmalıdır.

Kardiyak bozukluklar:

Uzun QT sendromu/*Torsades de Pointes*'e neden olabilen ilaçlar ile birlikte siprofiloksasin kullanımı sonrasında, uzun QT sendromu veya *Torsades de Pointes* riski artmaktadır. Bu nedenle bu grup ilaçlar ile birlikte SİPROBEL kullanımından kaçınılmalıdır.

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

- Konjenital uzun QT sendromu
- QT aralığının uzamasına neden olabilecek ilaçların (örn. eşzamanlı kullanım sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) eş zamanlı kullanımı
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Kardiyak hastalıklar (örn. 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

Tüm kinolonlar ile olduğu gibi, genellikle eş zamanlı oral hipoglisemik bir ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi edilen yaşlı diyabetik hastalarda hem hipoglisemi hem hiperglisemi olmak üzere kan glukoz düzeyinde düzensizlikler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hipoglisemik koma vakaları bildirilmiştir. SİPROBEL tedavisi önerilen tüm diyabetik hastalarda, kan glukoz düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Gastrointestinal sistem

Siprofiloksasin tedavisi sırasında veya sonrasında (tedaviden sonraki birkaç hafta dahil) şiddetli ve persistan diyare, acil tedavi gerektiren antibiyotik ile ilişkili kolit vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu tip durumlarda SİPROBEL tedavisi derhal sonlandırılmalı ve anti-peristaltik ilaçlar hariç uygun tedavi başlanmalıdır.

Fotosensitivite

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

Santral sinir sistemi (SSS) Diğer kinolonlarda olduğu gibi SİPROBEL'in da nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir.

Siprofiloksasin kullanımı sonrasında status epileptikus vakaları bildirilmiştir. SİPROBEL,

nöbete yatkınlığı bulunan santral sinir sistemi bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet oluşması halinde, SİPROBEL tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Periferal nöropati

Kinolon ve florokinolonlar alan hastalarda parestezi, hipoestezi, disestezi veya zayıflık ile sonuçlanan duyuşal veya sensorimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir. SİPROBEL ile tedavi alan hastalara potansiyel olarak geri dönüşümsüz durumların gelişmesini önlemek amacıyla ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma veya halsizlik gibi nöropati semptomları geliştiği takdirde tedaviye devam etmeden önce doktorlarına danışmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Psikiyatrik reaksiyonlar

Siprofloksasinin ilk defa uygulanmasından sonra psikiyatrik reaksiyonlar oluşabilir. Nadir olarak depresyon, psikotik reaksiyonlar, intihar fikri, düşüncesi veya intihar etmeye kadar gidebilen vakalar bildirilmiştir. Depresyon, psikotik reaksiyonlar, intihar düşünceleri veya davranışı meydana gelirse, SİPROBEL tedavisi sonlandırılmalıdır.

Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Siprofloksasin tedavisi verilen hastalara bol su içmesi önerilerek, alkali idrar oluşumu önlenmeye çalışılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

SİPROBEL, büyük oranda böbreklerden atıldığından, 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 sonlandırılmalıdır.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz yetmezliği

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz yetmezliği bulunan hastalarda siprofloksasin ile hemolitik reaksiyonlar bildirilmiştir. Potansiyel faydasının olası riske ağır bastığı düşünülmekle birlikte, bu hastalarda siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır. G6PDH eksikliği olan hastalarda, SİPROBEL tedavisi sırasında oluşabilecek hemoliz durumu yakından takip edilmelidir.

Tedaviye direnç

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya sonrasında, klinik olarak süper enfeksiyonla birlikte olan/olmayan, tedaviye direnç gösteren bakteriler izole edilebilirler. SİPROBEL ile uzun süreli tedavi sırasında, hastane enfeksiyonları ve/veya *Staphylococcus* ve *Pseudomonas* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar tedavi edilirken, siprofloksasine dirençli bakteriler açısından risk oluşabilmektedir.

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. Siprofloksasin ile birlikte bu molekülleri kullanan hastalar, doz aşımı bulguları açısından izlenmeli ve (Örn. teofilin) serum konsantrasyonları takip edilmelidir. (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.

Epidemiyolojik çalışmalar, florokinolon kullanımından sonra özellikle yaşlı popülasyonda aort anevrizması ve diseksiyonu riskinde artış olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle florokinolonlar, aile öyküsünde anevrizma hastalığı pozitif olan hastalarda, önceden aort anevrizması ve/veya aort diseksiyonu teşhisi konulan hastalarda, aort anevrizması ve diseksiyonu için diğer risk faktörlerini ya da predispozan durumları içeren hastalarda (örn. Marfan sendromu, vasküler Ehlers-Danlos sendromu, Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, Behçet hastalığı, hipertansiyon, bilinen atesroskleroz) sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra ve diğer terapötik seçenekler göz önüne alındıktan sonra kullanılmalıdır.

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

SİPROBEL her tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

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 uzatan (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) ilaçlar ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Şelasyon kompleksi formülasyonları

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 nedenle SİPROBEL'in bu ürünler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Probenesid

Probenesid, siprofloksasinin renal atılımını engellemektedir. 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.

Siprofloksasinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:

Tizanidin

Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, SİPROBEL ile birlikte uygulanmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.3). Sağlıklı bireylerde yapılan klinik çalışmada, siprofloksasin ile birlikte tizanidin alan hastalarda tizanidin serum konsantrasyonları (C_{maks} 7 kat, EAA 10 kat)'da artış gözlemiştir. Tizanidinin serum konsantrasyonlarındaki artışa bağlı olarak hipotansif ve sedatif etkileri artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Metotreksat

SİPROBEL ile metotreksatın aynı anda uygulanması, metotreksatın renal tübüllerden transportunu inhibe ederek plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu durum metotreksat ile ilişkili toksik reaksiyon riskini artırabilmektedir. Siprofloksasinin metotreksat ile eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4)

Teofilin

Siprofloksasin ile teofilin içeren ilaçların birlikte uygulanması, teofilinin serum düzeyinde artışa yol açabilmektedir. Bu durumda teofiline ait istenmeyen etkiler nadiren hayatı tehdit edici olabilir. SİPROBEL ile teofilin içeren ürünlerin birlikte kullanımı durumunda, 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, ksantin türevlerinin serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir.

Siklosporin

Siprofloksasin ile siklosporin içeren ürünlerin birlikte kullanıldığı hastaların serum kreatinin düzeyinde geçici yükselme gözlenmektedir. 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 altta 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 (Örn. varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra sık sık INR takibi yapılmalıdır.

Duloksetin

Klinik çalışmalarda duloksetin ile güçlü CYP1A2 inhibitörü fluvoksaminin birlikte kullanımının, duloksetinin EAA ve C_{maks} değerlerinde artışa yol açabileceği gösterilmiştir. Siprofloksasin ile olası bir etkileşime ait klinik veri olmamasına rağmen, eş zamanlı kullanımda benzer etkiler beklenebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Ropinirol

Siprofiloksasin ile orta derecede CYP1A2 inhibitörü olan ropinirol kullanımının, ropinirolün C_{maks} (%60) ve EAA (%84) artışa neden olduğu bir klinik çalışmada gösterilmiştir. SİPROBEL ile eşzamanlı ropinirol kullanılan hastalarda, ropinol ile ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Lidokain

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, lidokain tedavisi ile siprofloksasinin (CYP1A2 inhibitörü) birlikte kullanımının, lidokain (IV) klirensinde %22 oranında azalmaya yol açmıştır. Siprofiloksasin ile birlikte uygulanan lidokain tedavisi iyi tolere edilmesine rağmen, siprofloksasin ile ilişkili yan etkilerin gözlemlendiği vaka raporları bulunmaktadır.

Klozapin

Siprofloksasin (250 mg-7 günlük tedavi) ile birlikte klozapin uygulamasını takiben, klozapin (%29) ve N-desmetilklozapin (%31) serum konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. SİPROBEL ile eşzamanlı klozapin kullanımı sırasında/sonrasında, klinik izlem ve klozapin dozunun ayarlaması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sildenafil

Siprofiloksasin (500 mg) ile birlikte sildenafil (50 mg) tedavisi uygulanan sağlıklı bireylerde, sildenafili C_{maks} ve EAA değerlerinde yaklaşık iki kat artış gözlenmiştir. Dolayısıyla SİPROBEL ile sildenafil tedavisi uygulanacak hastalarda, muhtemel fayda-risk dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Fenitoin

Siprofloksasin ile birlikte fenitoin alan hastaların, fenitoin serum seviyelerinde değişiklik (artış veya azalma) gözlenmiştir. Bu durumdaki hastalarda fenitoin seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Agomelatin

Klinik çalışmalarda agomelatin ile güçlü CYP1A2 inhibitörü fluvoksaminin birlikte kullanımının, agomelatinin C_{maks} değerlerinde 60 kat artışa yol açabileceği gösterilmiştir. Siprofloksasin (orta derece CYP1A2 inhibitörü olmasından dolayı) ile benzer etki gösterdiğini kanıtlayan veri bulunmamasına rağmen, agomelatin ile birlikte siprofiloksasin kullanımında dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Zolpidem

Siprofloksasin ile birlikte zolpidem kullanan hastalarda, zolpidemin kan düzeyleri

artırabilmektedir. Bu nedenle siprofiloksasin ile birlikte zolpidem 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 gözlemlendiğinden, ilacın olgunlaşmamış insan organizmasında/fetüste artiküler kıkırdak hasarına sebebiyet verebileceği dışlanamaz (bkz. Bölüm 5.3).

Bu nedenden dolayı, hamilelik boyunca siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Siprofloksasin anne sütüne geçmektedir. Olası artiküler hasar riskinden dolayı, emzirme sırasında siprofiloksasin 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

Siprofiloksasinin nörolojik etkilerinden dolayı, taşıt kullanımı sırasında reaksiyon süresini etkileyebilir. Bu nedenle araç ya da araba kullanımı esnasında reflekslerde azalmaya yol açabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Siprofloksasin (oral ve parenteral uygulama) ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalardan (n= 51.621) elde edilen (CIOMS III kategorisine göre) advers reaksiyonlar ve sıklığa göre listelenmiştir.

Siprofloksasin 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 sistemi hastalıkları			Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/ anjiyoödem	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden) (bkz. Bölüm 4.4), serum hastalığı benzeri reaksiyon	
Endokrin Hastalıklar					Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS)
Metabolizma ve beslenme sistemi hastalıkları		İştahta ve gıda alımında azalma	Hiperglisemi Hipoglisemi (bkz. Bölüm 4.4)		Hipoglisemik koma (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)	Periferal nöropati ve polinöropati (bkz. Bölüm 4.4)
Göz hastalıkları*			Görme bozuklukları (örn. 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	

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, diyare	Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği	Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlle sonuçlanabilen)	Pankreatit	
Hepato-biliyer 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 deri altı 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 bozukluklar, 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 hastalıkları		Renal bozukluk	Renal yetmezlik Hematüri Kristalüri (Bkz. Bölüm 4.4) Tübülointerstisyel nefrit		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*		Asteni, ateş	Ödem, terleme (hiperhidrozis)		
Araştırmalar		Alkalen fosfataz düzeyinde artış	Amilaz artışı		INR (International normalized ratio) artışı (Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda)

*Önceden var olan risk faktörlerinden bağımsız olarak bazı durumlarda kinolon ve florokinolon kullanımıyla ilişkili olarak bazen birden çok sistem organ sınıfını ve duyusunu etkileyen uzun süreli (aylar veya yıllara kadar), devre dışı bırakan ve potansiyel olarak geri döndürülemez ciddi ilaç reaksiyonlarının çok nadir vakaları (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) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

** Florokinolon alan hastalarda bazen rüptür (ölümcül olanlar dahil) ile komplike hale gelen aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapaklarının herhangi birinin yetmezliği vakaları bildirilmiştir (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 (TUFAM)'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 gr'lık doz aşımının hafif toksisite semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir. 16 gr'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 $\leq 0,25$ mg/L	Dirençli $> 0,5$ mg/L
<i>Salmonella spp.</i>	Duyarlı $\leq 0,06$ mg/L	Dirençli $> 0,06$ mg/L
<i>Pseudomonas</i> türleri	Duyarlı $\leq 0,5$ mg/L	Dirençli $> 0,5$ mg/L
<i>Acinetobacter</i> türleri	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> türleri ¹	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	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
Türle ilgili olmayan kırılma noktaları*	Duyarlı $\leq 0,25$ mg/L	Dirençli $> 0,5$ 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. Gerekliği 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.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.**

*Shigella spp.**

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaerobik mikroorganizmalar

Mobiluncus

Diğer mikroorganizmalar

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

Edinilmiş direncin sorun olabileceği türler

Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. * (2)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Acinetobacter baumannii +;

Burkholderia cepacia + *;

Campylobacter spp. + *;

Citrobacter freundii *

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae *

Escherichia coli *

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae *

Morganella morganii *

Neisseria gonorrhoeae *

Proteus mirabilis *

Proteus vulgaris *

Providencia spp.

Pseudomonas aeruginosa *

Pseudomonas fluorescens

Serratia marcescens *

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

Genel özellikler

Emilim

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

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

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

Dağılım

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

Biyotransformasyon

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

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

Eliminasyon

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

Siprofloksasinin atılımı (dozun %'si)		
	Oral uygulama	
	İdrar	Feçes
Siprofloksasin	44,7	25,0
Metabolitler (M1-M4)	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 ömrünün 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır.

Çocuklarda yapılan çalışmada C_{maks} ve EAA değerinin yaşa (>1 yaş) bağlı olmadığı görülmüştür. Birden fazla dozlamadan (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 (11,0-23,8 mg*saat/L) olmuştur.

Bu değerler, terapötik dozlarda yetişkinler için bildirilen aralık içerisindedir. Çeşitli enfeksiyonların izlendiği pediyatrik 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 güvenlik 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 DNA 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 (Örn. 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 (hidroksipropil metil selüloz, mikrokristalin selüloz, stearik asit, 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 saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, PVC / PVDC/ PE /Al Blisterde, 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 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
Tel: (216) 633 60 00

8. RUHSAT NUMARASI

153/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.11.1990
Ruhsat yenileme tarihi: 07.05.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ