

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİPROPOL 2 mg/ml I.V. infüzyon için çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: İnfüzyon çözeltisinin her bir ml'sinde 2 mg siprofloksasine eşdeğer miktarda 2,54 mg siprofloksasin laktat içerir. 100 ml çözelti 200 mg siprofloksasin, 200 ml çözelti 400 mg siprofloksasin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 9,0 mg/ml

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Berrak, renksiz çözelti.

İnfüzyon çözeltisinin pH değeri 3,5 ila 4,6 aralığındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

- Siprofloksasine duyarlı patojenlerin neden olduğu komplike ve komplike olmayan enfeksiyonlar

- Solunum yolu enfeksiyonları:

Klebsiella, Enterobacter spp, Proteus spp, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp, Moraxella catarrhalis, Legionella ve *Staphylococcus*'ların neden olduğu pnömonilerin tedavisinde endikedir.

Özellikle *Pseudomonas* dahil gram negatif organizmaların ya da *Stafilokokların* neden olduğu orta kulak enfeksiyonları (otitis media) ve paranazal sinüslerin enfeksiyonlarında (sinüzit) endikedir.

- Göz enfeksiyonlarında (bakteriyel endoftalmit tedavisi ve profilaksisinde)

- Böbrek ve/veya idrar yolları enfeksiyonlarında

- Adneksit, prostatit dahil genital organların enfeksiyonlarında

- Gastrointestinal sistem, safra yolları enfeksiyonları, peritonit gibi karın boşluğu enfeksiyonlarında

- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında
- Kemik ve eklem enfeksiyonlarında
- Septisemide
- İmmün sistemi zayıflamış hastaların enfeksiyonlarında (örneğin immünosupresiflerle tedavi gören veya nütropenik hastalarda) veya enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaktik olarak
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların selektif intestinal dekontaminasyonunda,

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımlarına ilişkin güncel resmi yönergeler dikkate alınmalıdır.

Çocuklar

Siprofloksasin 1-17 yaş aralığındaki çocuklarda ve ergenlerde, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefritin 2. ve 3. basamak tedavisinde kullanılabilir.

Siprofloksasinin komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefriti olan pediyatrik hastalardaki kullanımı, antimikrobiyal duyarlılık verilerine göre sadece siprofloksasine duyarlı organizmaların neden olduğu enfeksiyonlar ile kısıtlanmalıdır.

Siprofloksasin çocuklarda, kistik fibrozisin *P.aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinin tedavisinde (klinik çalışmalardaki yaş aralığı: 5-17 yaş) kullanılabilir.

Tedaviye, eklemler ve/veya çevre dokularla ilgili olası istenmeyen etkilerden dolayı, dikkatli bir risk/yarar değerlendirilmesinden sonra başlanmalıdır.

Çocuklardaki klinik çalışmalar sadece yukarıda bahsedilen endikasyonlar için mevcuttur. Diğer endikasyonlar için yeterli veri mevcut değildir.

Yetişkinlerde ve çocuklarda solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon:

Havaya dağılmış *Bacillus anthracis*'e maruz kalmayı takiben, hastalığın ortaya çıkışını azaltmak veya ilerlemesini yavaşlatmak için endikedir.

İnsanda ulaşılan siprofloksasin serum konsantrasyonları, klinik yararın önceden belirlenmesini sağlar ve siprofloksasinin solunum yoluyla geçen şarbonda kullanılmasının temelini oluşturur. (Bakınız: 5.1 Farmakodinamik Özellikler Bölümü – Solunum Yoluyla Geçen şarbon – İlave Bilgiler)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Endikasyon	Yetişkinler için günlük ve tek dozla (mg siprofloksasin intravenöz)	Tedavi süresi (mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçiş dahil)
Solunum yolu enfeksiyonları (ciddiyetine ve organizmaya göre)	2 x 400 mg – 3x 400 mg	7-14 gün
Üriner sistem enfeksiyonları – akut, komplike olmayan piyelonefrit – Komplike olan	2 x 200 - 400 mg 2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7-21 gün 7-21 gün
Genital enfeksiyonlar - Adneksit, akut prostatit, Epididimoorsit	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	14-28 gün
Diyare	2 x 400 mg	1-5 gün
Diğer enfeksiyonlar (bkz. 4.1 Terapötik Endikasyonlar)	2 x 400 mg	7-14 gün
Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar, örneğin; – Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar – Septisemi Özellikle <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> ve <i>Streptokoklar</i> varlığında	3 x 400 mg	7-14 gün
Kemik ve eklemler enfeksiyonları (örn. Osteomyelit)	2 x 400 mg – 3x 400 mg	Maksimum 3 ay (osteomyelitte maksimum 2 ay)

İmmüno depresyonlu hastalar	2 x 400 mg – 3x 400 mg	Tüm nötro penik dönem boyunca
Karın içi enfeksiyonlar	2 x 400 mg – 3x 400 mg	5-14 gün
Solunum yoluyla geçen (<i>Bacillus anthracis</i> 'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon	2 x 400 mg	60 gün

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

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

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

Klamidya enfeksiyonlarında tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.

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

Uygulama şekli:

İntravenöz

Siprofloksasin i.v infüzyon ile 60 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır. Geniş bir vene yavaş infüzyon, hastanın rahatsızlığını en aza indirir ve venöz iritasyon riskini azaltır. İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya diğer geçimli infüzyon çözeltileri ile karıştırılarak verilebilir.

Diğer infüzyon solüsyonları ve tedavi edici ürünler için geçimli olduğu belirlenmedikçe, ayrı olarak uygulanmalıdır. Çökme, bulanıklaşma ve renk değişikliği gibi olaylar geçimsizliğin görsel belirtileridir.

Solüsyonun pH'sinde fiziksel veya kimyasal açıdan stabil olmayan penisilinler, heparin çözeltisi gibi tüm infüzyon çözeltileri ve tedavi edici ürünler ile geçimsizlik görülebilir.

Siprofloksasin çözeltisinin pH'sı 3,5-4,6 aralığında olduğundan, bilhassa alkali pH'ye ayarlanmış çözeltilere geçimsizlik ortaya çıkar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hasta Popülasyonları	Kreatin klerensi (ml/dk/1.73m ²)	Serum kreatinin konsantrasyonu (mg/100 ml)	Günlük intravenöz Doz (mg/gün)
Böbrek yetmezliği	30-60	1,4-1,9	800 mg
	< 30	2	400 mg
Böbrek yetmezliği + Hemodiyaliz	30-60	1,4-1,9	800 mg (diyalizden sonra)
	< 30	2	400 mg (diyalizden sonra)
Böbrek yetmezliği + SAPD (Sürekli ayaktan periton diyaliz)	Diyalizata siprofloksasin intravenöz infüzyon solüsyonu ilavesi (intraperitonyal): Diyalizatın her litresi için 50 mg siprofloksasin olup, 6 saatte bir günde 4 kez uygulanır.		
Karaciğer yetmezliği	Doz ayarlamasına gerek yoktur.		
Böbrek ve karaciğer yetmezliği birlikte olduğunda	30-60	1,4-1,9	800 mg
	< 30	2	400 mg

Çocuklar

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

Pediyatrik popülasyon:

Kistik fibrozis:

5-17 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda kistik fibrozisin *P.aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesinin tedavisinde elde edilen klinik ve farmakokinetik veriler, günde üç defa intravenöz 10 mg/kg dozunda (maksimum doz 1200 mg) kullanımının uygun olduğunu göstermiştir.

5-17 yaşlarındaki pediyatrik hastalarda, kistik fibrozisin *P.aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmede tedavi süresi, 10-14 gündür.

Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit:

Komplike üriner sistem enfeksiyonları veya piyelonefrit için önerilen doz, 8 saatte bir intravenöz 6-10 mg/kg (maksimum doz 400 mg)'dır.

E.coli'den kaynaklanan komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefritte tedavi süresi, 10-21 gündür.

Solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon: Günde 2 defa 10 mg/kg'lık intravenöz doz uygulanır. Bir defada uygulanan maksimum doz 400 mg'ı aşmamalıdır (Maksimum günlük doz 800 mg'dır).

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

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

Diğer ciddi enfeksiyonlar:

Enfeksiyonun türüne göre günde üç kere 10 mg/kg dozunda (maks. 1200 mg) kullanılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Siprofloksasin ve tizanidinin birlikte kullanılması, serum tizanidin konsantrasyonlarındaki istenmeyen bir artış sonucu, klinik olarak tizanidine bağlı yan etkiler (hipotansiyon, uyku hali, sersemlik) görülebileceğinden kontrendikedir (Bakınız 4.5 "Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Şiddetli enfeksiyonlar, stafilokok enfeksiyonları ve anaerobik bakterilerin söz konusu olduğu enfeksiyonlarla ilişkili olarak, siprofloksasin uygun bir antibakteriyel ajanla birlikte kullanılmalıdır.

Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları

Streptococcus pneumoniae'ye karşı etkililiğinin yetersiz olmasına bağlı olarak Siprofloksasin pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları

Genital sistem enfeksiyonları florokinolonlara dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatları tarafından oluşturulabilir. *N. gonorrhoeae*' ya bağlı olduğu düşünülen ya da bilinen genital sistem enfeksiyonlarında, empirik siprofloksasin tedavisine uygun bir antibakteriyel ajan (ör. sefalosporin) eklenmeli ve *N. Gonorrhoeae* direnci ortadan kalkana kadar tedaviye bu kombinasyon ile devam edilmelidir. 3 gün içerisinde etkisi görülmediği takdirde tedavi yeniden gözden geçirilmelidir.

Üriner sistem enfeksiyonları

Florokinolonlara karşı gelişen *Escherichia coli* direnci bölgesel olarak farklılık göstermektedir. İlacı reçete eden kişinin bu faktörü değerlendirmesi önerilir.

İntra-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 dokümantasyonun sonuçlarına bağlı olarak diğer antimikrobiyal maddelerle birlikte kullanılmalıdır.

Solunum yoluyla bulaşan şarbon

İnsanlarda önerilen kullanım, birincil olarak *in vitro* duyarlılık ile insanlardan elde edilen sınırlı verilerle birlikte deneysel hayvan verilerine temellendirilmiştir. Tedaviyi uygulayan hekim antraks tedavisine ilişkin ulusal ve/veya uluslararası belgelerini göz önünde bulundurmalıdır.

Kardiyak bozukluklar

Siprofloksasin QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (Bakınız: 4.8 istenmeyen etkiler). Florokinolonlar aşağıdaki risk faktörlerine sahip hastalarda kullanılırken (siprofloksasin dahil) dikkatli olunmalıdır:

- Konjenital QT uzaması sendromu olan
- QT intervalini uzatan ilaçların (ör. Sınıf IA ve III anti-aritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler) kullanıldığı durumlarda
- Elektrolit dengesizliklerinin olduğu durumlarda (ör. Hipokalemi, hipomagnezemi)
- Kardiyak hastalığı olan (ör. Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)

Yaşlı hastalar ve kadınlar QT intervalini uzatan ilaçlara daha duyarlı olabilirler. Bu yüzden bu hastalarda florokinolon (siprofloksasin dahil) kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Siprofloksasinin QT intervalinde uzamaya neden olabilen ilaçlarla (ör, sınıf IA ya da III antiaritmikler) eşzamanlı ya da torsade de pointes açısından risk taşıyan hastalarda (ör, bilinen QT uzaması, düzeltilememiş hipokalemi) kullanımında gerekli önlemler alınmalıdır.

Hipoglisemi

Diğer kinolonlarda görüldüğü gibi siprofloksasin kullanan özellikle diyabetik hastalarda, çoğunlukla yaşlılarda, hipoglisemi görülmüştür. Diyabetik hastalarda kan şekerinin izlenmesi önerilmektedir.

Çocuklar ve ergenler

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

Aynı gruptaki diğer tedavi edici ürünler gibi siprofloksasinin gelişmemiş hayvanların ağırlık taşıyan eklemleri üzerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çoğunluğu kistik fibrozis olan 18 yaşından küçük hastalarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili güvenilirlik verilerinin analizinde ilaca bağlı kıkırdak hasarı veya artiküler hasar görülmemiştir. Eklemler ve/veya çevresindeki dokular ile ilişkili olası advers olaylar nedeniyle, tedaviye sadece dikkatli risk/yarar değerlendirmesinin ardından başlanmalıdır.

Pediyatrik hastalarda, kistik fibrozisin *P. aeruginosa* enfeksiyonuna bağlı akut pulmoner alevlenmesi (5-17 yaş), *E.coli*'den kaynaklanan komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit (1-17 yaş) dışındaki endikasyonlarda çalışma yapılmamıştır. Diğer endikasyonlar için klinik deneyim sınırlıdır.

Solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon endikasyonu ile ilgili yapılan risk/yarar değerlendirmeleri, siprofloksasinin pediyatrik hastalarda kullanımının uygun olduğunu göstermektedir. Solunum yoluyla geçen (*Bacillus anthracis*'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon endikasyonunda pediyatrik hastalarda kullanım dozu için bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler Bölümü – Solunum Yoluyla Geçen Şarbon – İlave Bilgiler kısmına bakınız.

P. aeruginosa enfeksiyon tedavisinde kullanım:

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

Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefritler

İdrar yolu enfeksiyonlarının siprofloksasin ile tedavisi diğer tedaviler kullanılmadığında düşünülmelidir ve mikrobiyolojik dokümantasyonun sonuçlarına dayandırılmalıdır. Klinik çalışmalar 1-17 yaşlarındaki çocuklar ve adolesanları içermiştir.

Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar

Resmi kılavuzlara göre belirlenen veya diğer tedaviler kullanılmadığında dikkatle risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra veya geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra ve

mikrobiyolojik dokümantasyon siprofloksasinin kullanımına gerekçe oluşturduğunda diğer şiddetli enfeksiyonlarda kullanılabilir. Yukarıda bahsedilenlerin dışındaki spesifik şiddetli enfeksiyonlarda siprofloksasinin kullanımı klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir ve klinik deneyim sınırlıdır.

Bunun sonucu olarak, bu enfeksiyonları taşıyan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması önerilir.

Risk/yarar değerlendirmesi, siprofloksasinin solunum yoluyla geçen şarbon tedavisi için pediatrik hastalara uygulanmasının uygun olduğunu göstermektedir. Solunum yoluyla geçen şarbonda pediatrik hastalara uygulanacak doz için, “Pozoloji ve Kullanım Şekli” ve “Farmakodinamik Özellikler-Solunum Yoluyla Geçen Şarbon-İlave Bilgiler” bölümlerine bakınız.

Aşırı duyarlılık

Bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar hemen ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda derhal hekime bilgi verilmelidir.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar çok ender olarak hayati şok durumuna kadar ilerleyebilir. Bu olay bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra görülebilir. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve tıbbi tedaviye (şok tedavisine) geçilmelidir.

Gastrointestinal sistem

Tedavi sırasında veya daha sonra ciddi ve inatçı diyare görüldüğünde, bu belirti ciddi intestinal hastalığı gizleyebileceğinden (ölümle sonuçlanabilen hayati pseudomembranöz kolit) ve hemen tedavi edilmesi gerekeceğinden hekime başvurulmalıdır. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve uygun tedaviye geçilmelidir (oral 4 x 250 mg/gün vankomisin). Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler ise bu durumda kontrendikedir.

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

Kas-iskelet sistemi

Siprofloksasin, kinolon tedavisiyle ilişkili tendon hastalığı/bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda genellikle kullanılmamalıdır. Buna rağmen çok nadir olarak, ciddi enfeksiyonlarda, özellikle standart tedavinin yetersiz olduğu veya bakterinin direnç gösterdiği durumlarda, yarar-risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra mikrobiyolojik verilerin siprofloksasin kullanımını desteklemesiyle, bu hasta popülasyonunda kullanılabilir.

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

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

Myastenia Gravis hastalarında hastalığın belirtilerini alevlendirebilir.

Santral sinir sistemi (SSS)

Kinolonların nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşliğini düşürdüğü bilinmektedir. Siprofloksasin, epileptik hastalarda daha önce santral sinir sistemi bozukluğu olan (örn, düşük konvülsiyon eşığı, anamnezde konvülsiyon azalmış serebral kan akımı, beyinde strüktürel değişim, inme) hastalarda, olası santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle, ancak tedavinin fayda/risk oranı gözetilerek kullanılmalıdır.

Siprofloksasin alan hastalarda polinöropati (tek başına veya birlikte ağrı, yanma, duyu bozuklukları veya kas zayıflığı gibi nörolojik semptomlar zemininde) olguları bildirilmiştir.

SSS reaksiyonları bazı durumlarda ilk uygulamasından hemen sonra ortaya çıkabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikoz hastanın kendisi için tehlikeli olacak şekilde ilerleyebilir. Bu gibi durumlarda siprofloksasin kesilmeli ve derhal hekim bilgilendirilmelidir.

Cilt

Siprofloksasinin ışık duyarlılığı reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle siprofloksasin alan hastalar doğrudan gün ışığına veya UV ışığına maruz bırakılmamalı ve ışık duyarlılığı reaksiyonları (güneş yanığına benzer cilt reaksiyonları) ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir.

Sitokrom P450

Siprofloksasin, CYP 450 1A2 enzimlerinin orta derecede bir inhibitörü olarak bilinmektedir. Aynı enzimatik yolu kullanarak metabolize olan diğer tedavi edici ürünlerle (ör. teofilin, metilksantinler, kafein, duloksetin, klozapin, ropinirol) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Tizanidinin siprofloksasin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Metabolik klerenslerinin siprofloksasin tarafından inhibisyonuna bağlı olarak artan plazma konsantrasyonları ile ilişkili ilaç spesifik yan etkiler gözlenebilir (ayrıca bakınız: 4.5 “Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”). Siprofloksasin ile birlikte bu ilaçları alan hastalar klinik olarak doz aşımı belirtilerine karşı yakından izlenmelidir. Serum konsantrasyonlarının (örn. teofilin) tespit edilmesi gerekebilir (ayrıca bakınız: “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Metotreksat

Siprofloksasinin metotreksat ile birlikte kullanılması önerilmez (bakınız bölüm “4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

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.

Renal ve üriner sistem

Siprofloksasinin kullanımıyla ilişkili kristalüri bildirilmiştir (bakınız “4.8 İstenmeyen etkiler”). Siprofloksasin alan hastalarda sıvı alımı iyi düzenlenmelidir ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumunda siprofloksasin birikimine bağlı advers ilaç etkilerinden kaçınmak için doz ayarlaması gereklidir (Bölüm 4.2).

Hepatobilier sistem

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

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

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

Enjeksiyon yerinde reaksiyon

Siprofloksasinin i.v. uygulamasından sonra lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. 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 *in vitro* potensi mikobakteriyel üremeyi baskılayarak *Mycobacterium spp.* kültür testiyle etkileşebilir ve siprofloksasin kullanan hastalardan alınan örneklerde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

İntravenöz formülasyonlar için NaCl yüklemesi

Sodyum alımının tıbbi sorun olduğu hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom gibi durumu olan hastalarda) ek sodyum yüklemesinde dikkatli olunmalıdır. 1 ml’si 9,0 mg sodyum klorür içerir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sınıf IA ya da III antiaritmikler

Siprofloksasin QT intervali üzerinde ilave etki oluşturabileceğinden, QT intervalini uzattığı bilinen ilaçlarla (örneğin sınıf IA ya da III antiaritmiklerle, trisiklik antidepresanlarla, makrolidlerle veya antipsikotiklerle) birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (Bakınız: 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Probenesid

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

Omeprazol

Siprofloksasinin omeprazol içeren tedavi edici ürünlerle birlikte uygulanması, siprofloksasinin C_{max} ve EAA değerlerinde hafif bir düşüşe yol açabilir.

Tizanidin

Sağlıklı bireylerde yapılan bir klinik çalışmada, tizanidin serum konsantrasyonlarında siprofloksasin ile birlikte verildiğinde bir artış görülmüştür. (C_{maks} artışı: 7 kat, aralık: 4-21 kat; EAA artışı:10 kat, aralık:6-24 kat). Artan serum konsantrasyonlarına bağlı hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır. Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, siprofloksasinle birlikte uygulanmamalıdır (Bakınız: 4.3 “Kontrendikasyonlar”).

Teofilin

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

Diğer ksantin türevleri

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

Metotreksat

Siprofloksasin ile metotreksatın aynı anda uygulanması, metotreksatın renal tübüllerden transportunu inhibe ederek metotreksatın plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu metotreksat ile bağlantılı toksik reaksiyonların riskini artırabilir. Bu nedenle, metotreksat ile siprofloksasinin birlikte kullanımı önerilmemektedir (ayrıca bakınız 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Fenitoin

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

NSAİİ (Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar)

Hayvan çalışmalarında çok yüksek dozlarda kinolonların (giraz inhibitörleri) ve bazı steroid olmayan antiinflatuvar ilaçların (asetilsalisilik asit hariç) kombine kullanımının konvülsiyonları tetiklediği görülmüştür.

Siklosporin

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

Vitamin K antagonistleri

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

Glibenklamid

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

Duloksetin

Klinik alışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi gtl CYP 450 1A2 izozim inhibitörleri ile eř zamanlı kullanımının, duloksetinin EAA ve Cmaks değerlerinde artışa yol açabileceğini göstermiştir. Siprofloksasin ile olası bir etkileşime ait hiçbir klinik veri olmamasına rağmen, eşzamanlı kullanımda benzer etkiler beklenebilir (Bakınız: 4.4 “zel kullanım uyarıları ve nlemleri”).

Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere bir CYP450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eşzamanlı kullanımı ropiniroln Cmaks ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84’ lk artışa neden olunmuştur. Siprofloksasinle eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili yan etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (Bakınız: 4.4 “zel kullanım uyarıları ve nlemleri”).

Lidokain

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

Klozapin

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

Sildenafil

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Siprofloksasinin gebe kadınlardaki güvenliliği belirlenmediğinden ve hayvan çalışmaları temelinde ilacın immatür fetal organizmada artiküler kıkırdak üzerinde hasar oluşturabilmesi muhtemel olduğundan (Bakınız: 5.3 “Klinik öncesi güvenlilik verileri”), siprofloksasin gebe kadınlara reçete edilmemelidir.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda fertilite çalışmaları:

Fertilite, yavrunun uterus içi ve doğum sonrası gelişimi ve F1 neslinin fertilitesi siprofloksasin ile etkilenmemiştir.

Embriyotoksisite çalışmaları:

Siprofloksasinin embriyotoksik ve teratojen etkisi bulunmamıştır.

Sıçanlarda doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim:

Hayvanların doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimine etkisi olmadığı görülmüştür. Büyüme sürecinin sonunda yapılan histolojik araştırmalar yavrunun artiküler hasara uğradığına dair açık bir işaret göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siprofloksasin de dahil olmak üzere florokinolonlar, SSS reaksiyonlarına bağlı olarak hastanın araba ya da araç kullanma beceresinde azalmaya neden olabilir (Bakınız: 4.8 “İstenmeyen etkiler”). Bu durum özellikle alkolle birlikte alındığında görülür.

4.8. İstenmeyen etkiler

Siprofloksasin kullanımında bildirilen advers reaksiyon sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiye sıralamasına göre sunulmuştur.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. 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).

Yalnızca pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanımlanan ve sıklığı kestirilemeyen advers reaksiyonlar “bilinmeyen” başlığı altında belirtilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mikotik süper enfeksiyonlar
Seyrek: Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölüme sonuçlanabilen)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili
Seyrek: Lökopeni (granülositopeni), anemi, nütropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi
Çok seyrek: Hemolitik anemi, agranülositoz, pansitopeni (hayatı tehdit eden), kemik iliği depresyonu (hayatı tehdit eden)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok (hayatı tehdit eden), serum hastalığı benzeri reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah azalması
Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon
Seyrek: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon (intihar ile sonuçlanabilecek düşünceler veya intihara teşebbüs ve intihar), halüsinasyon
Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar (intihar ile sonuçlanabilecek düşünceler veya intihara teşebbüs ve intihar)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları
Seyrek:	Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler (status epilepticus dahil), vertigo
Çok seyrek:	Migren, koordinasyon bozukluğu, yürüyüş bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi, intrakraniyal hipertansiyon, psödotümör serebri
Bilinmeyen:	Periferik nöropati ve polinöropati

Göz hastalıkları

Seyrek:	Görme bozukluğu
Çok seyrek:	Görsel renk bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek:	Kulak çınlaması, işitme kaybı, işitme azalması
---------	--

Kardiyak hastalıklar

Seyrek:	Taşikardi
Bilinmeyen:	QT uzaması, ventriküler aritmi, torsades de pointes*.

Vasküler hastalıklar

Seyrek:	Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop
Çok seyrek:	Vaskülit

Solunum sistemi hastalıkları

Seyrek:	Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)
---------	--

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Bulantı, diyare
Yaygın olmayan:	Kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrı, dispepsi, gaz şişkinliği
Çok seyrek:	Pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan:	Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı
Seyrek:	Hepatik yetmezlik, kolestatik sarılık, hepatit (infektif olmayan)
Çok seyrek:	Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:	Döküntü, kaşıntı, ürtiker
Seyrek:	Işık duyarlılığı reaksiyonları, spesifik olmayan veziküller
Çok seyrek:	Peteşi, eritema multiforme minör, eritema nodosum, Stevens-Johnson sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)

Bilinmiyor: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji (eklem ağrısı), kas-iskelet ağrısı (ekstremité ağrısı, sırt ağrısı, göğüs ağrısı)

Seyrek: Miyalji, artrit, artmış kas tonusu ve kramp

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), myastenia gravis belirtilerinin alevlenmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Akut renal yetmezlik

Seyrek: Renal bozukluk, hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon ve infüzyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Alkalen fosfat düzeyinde artış

Seyrek: Anormal protrombin seviyesi, amilaz artışı

Bilinmiyor: INR artışı (vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda)

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

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

Yaygın	Kusma, transaminazlarda geçici artış, döküntü
Yaygın olmayan	Trombositopeni, trombositemi, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon, parestezi ve disestezi, hipoestezi, nöbetler, vertigo, görme bozuklukları, işitme kaybı, taşikardi, vazodilatasyon, hipotansiyon, geçici hepatik yetmezlik, 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

Pediyatrik hastalar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

12 g siprofloksasin alınması ile yaşanan doz aşımında hafif toksik semptomlar görülmektedir. 16 g siprofloksasin alınması ile yaşanan doz aşımı ise akut renal yetmezliğe neden olmaktadır.

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

Bu nedenle rutin acil önlemlerin dışında renal fonksiyonun izlenmesi ve siprofloksasin absorpsiyonunun azalması için Mg^{2+} veya Ca^{2+} içeren antasitlerin verilmesi önerilir. Bu durumdaki hastalar iyi hidrate edilmelidir. Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile sadece az miktarda (< % 10) siprofloksasin uzaklaştırılabilir.

Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT intervalinde uzama olasılığına karşın EKG izleme gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Fluorokinolonlar

ATC kodu: J01MA02

Siprofloksasin sentetik, geniş spektrumlu bir kinolon antibakteriyel ajandır.

Etki Mekanizması

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

Direnç Mekanizması

In vitro siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla bakteriyel topoizomerezlar ve DNA girazdaki hedef alan mutasyonlarına bağlıdır. Tekli mutasyonlar klinik dirençten çok duyarlılıkta azalmaya neden olabilir, ancak çoklu mutasyonlar genellikle klinik siprofloksasin direnci ve kinolon sınıfı arasında çapraz dirençle sonuçlanabilir. Geçirgenlik bariyerleri (*Pseudomonas aeruginosa*' da yaygındır) ve efflux mekanizmaları gibi diğer antibiyotikleri inaktive eden direnç mekanizmaları siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir. *Qnr* geni tarafından kodlanmış plazmid aracılı direnç bildirilmiştir. Penisilinler,

sefalosporinler, aminoglikozidler, makrolidler ve tetrasiklinleri etkisiz kılan direnç mekanizmaları siprofloksasinin antibakteriyel etkinliğini engellemeyebilirler, siprofloksasin ve diğer bir antimikrobiyal sınıf arasında bilinen bir çapraz direnç yoktur. Bu ilaçlara dirençli organizmalar, siprofloksasine duyarlı olabilir.

Minimal bakterisid konsantrasyonu (MBK), minimal inhibitör konsantrasyonunu (MİK) genellikle 2 faktörden daha fazla geçmez.

Siprofloksasine *In vitro* Duyarlılık

Kazanılan direncin prevalansı, coğrafi olarak ve zamanla değişebilmektedir, özellikle ciddi enfeksiyonların tedavisinde, belirli türler için dirence ait lokal bilgiler istenir. Gerektiği takdirde, ajanın en azından bazı enfeksiyon türleri için kullanımının sorgulandığı, direncin yerel prevalansının arttığı durumlarda, uzmanlardan görüş istenebilir.

Aşağıda sıralanan bakteri cins ve türlerinin *in vitro* koşullarda siprofloksasine yaygın biçimde duyarlı olduğu gösterilmiştir:

Aerobik Gram-pozitif Mikroorganizmalar

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis (birçok suşu sadece orta derecede duyarlıdır)

Staphylococcus aureus (metisiline-duyarlı)

Staphylococcus saprophyticus

Aerobik Gram-negatif Mikroorganizmalar

Aeromonas spp. *Moraxella catarrhalis**

Brucella spp. *Neisseria meningitidis*

Citrobacter koseri *Pasteurella spp.*

Francisella tularensis *Salmonella spp.**

Haemophilus ducreyi *Shigella spp.* *

*Haemophilus influenzae** *Vibrio spp.*

Legionella spp. *Yersinia pestis*

* Klinik olarak etkililiği gösterilmiştir.

Anaerobik Mikroorganizmalar

Mobiluncus

Diğer Mikroorganizmalar

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Aşağıdaki mikroorganizmalar siprofloksasine değişken derecelerde duyarlılık sergiler:
Acinetobacter baumannii, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*,
Enterococcus faecalis, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*,
Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*,
Proteus mirabilis, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*,
Pseudomonas fluorescens, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*,
Peptostreptococcus spp., *Propionibacterium acnes*.

Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğaları gereği siprofloksasine dirençli kabul edilir:
Staphylococcus aureus (metisiline - duyarlı) ve *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*,
Enterococcus faecium, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma*
urealitycum, Anaerobik mikroorganizmalar (*Mobiluncus*, *Peptostrococcus*,
Propionibacterium acnes dışında)

Solunum yoluyla geçen şarbon - İlave bilgi

Bacillus anthracis sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyonları bağlamında çalışmalar yürütülmüştür; bu çalışmalarda, enfektif doz kapsamındaki organizmada spor sayısını azaltmaya yönelik tedavi uygulandığında, maruziyetten hemen sonra başlanan antibiyotiklerin hastalıktan kaçınmada etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda önerilen kullanım, birincil olarak *in vitro* duyarlılık ile insanlardan elde edilen sınırlı verilerle birlikte deneysel hayvan verilerine temellendirilmiştir. Erişkinlerde 500 mg bid (günde iki doz) dozda ağızdan uygulanan iki aylık siprofloksasin tedavisinin antraks enfeksiyonunun önlenmesinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Tedaviyi uygulayan hekim antraks tedavisine ilişkin ulusal ve/veya uluslararası belgelerini göz önünde bulundurur.

Solunum yoluyla geçen şarbonun rhesus maymunu modelinde görülen hayatta kalmanın istatistiki olarak anlamlı derecede artması ile ilişkili ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonlarına, oral veya intravenöz siprofloksasin uygulanan yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda ulaşılır ya da bu konsantrasyonlar aşılır (Bakınız: 4.2 “Pozoloji ve uygulama şekli”).

B. anthracis sporlarının (5-30 LD₅₀), 11 LD₅₀'lik (~ 5.5x10⁵) teneffüs edilmiş ortalama dozuna maruz kalan rhesus maymunlarında plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan şarbon kültürü için siprofloksasinin minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) 0.08 mcg/ml'dir.

Rhesus maymunlarına kararlı duruma kadar yapılan oral uygulamayı takiben tahmin edilen Tmaks'da (uygulamadan 1 saat sonra) ulaşılan ortalama serum siprofloksasin konsantrasyonları 0.98-1.69 µg /ml arasında değişkenlik göstermiştir. 12 saatlik ileriki dozda, ulaşılan ortalama kararlı durum dip nokta konsantrasyonu 0.12-0.19 µg /ml arasında değişkenlik göstermiştir.

B. anthracis'e maruz kaldıktan 24 saat sonra başlayan, 30 günlük oral siprofloksasin tedavisi gören hayvanlar için şarbona bağlı ölüm, plasebo grubuna (9/10) kıyasla anlamlı derecede

daha düşük (1/9) bulunmuştur (p= 0,001). 30 günlük ilaç uygulama periyodunu takiben siprofloksasin tedavisi gören bir hayvan şarbondan ölmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Siprofloksasinin farmakokinetiği insanlarda değişik popülasyonlarda değerlendirilmiştir. Her 12 saatte bir oral olarak 500 mg siprofloksasin alan yetişkinlerde, kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu 2.97 µg/ml'dir; her 12 saatte bir intravenöz 400 mg siprofloksasin uygulanmasını takiben kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu ise 4.56 µg/ml'dir. Her iki rejim için kararlı durumdaki ortalama vadi serum konsantrasyonu 0,2 µg/ml'dir.

6-16 yaşları arasındaki 10 pediatrik hastada yapılan bir çalışmada, 12 saat ara ile yapılan 10 mg/kg dozundaki, 30 dakikalık 2 intravenöz infüzyonu takiben ulaşılan pik plazma konsantrasyonu 8,3 µg/ml'dir ve vadi konsantrasyonları 0,09-0,26 µg/ml arasında değişkenlik gösterir. İkinci intravenöz infüzyondan sonra, 12 saatte bir uygulanan 15 mg/kg'lık oral tedaviye geçirilen hastalar ilk oral dozdan sonra 3,6 µg /ml'lik bir ortalama pik konsantrasyonuna ulaşır. Siprofloksasin'in pediatrik hastalara uygulanmasını takiben - kıkırdak üzerindeki etkileri- dahil uzun dönem güvenilirlik verileri sınırlıdır (İlave bilgi için, "Özel Uyarılar ve Önlemler" bölümüne bakınız.)

Emilim:

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

İnfüzyon uygulamasına başladıktan sonraki süre (saat) içinde siprofloksasin ortalama serum konsantrasyonları (mg/l)

Süre (saat)	100 mg/l iv (30 dak. inf.)	200 mg/l iv (30 dak. inf.)	400 mg/l iv (60dak.inf.)
0,5	1,8	3,4	3,2
0,75	0,80	1,40	3,50
1,00	0,50	1,00	3,90
1,50	0,40	0,70	1,80
2,50	0,30	0,50	1,20
4,50	0,20	0,30	0,70
8,50	0,10	0,10	0,40
12,50	0,04	0,10	0,20

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:

Siprofloksasin proteinlere düşük oranda (% 20-30) bağlanır ve plazmada büyük ölçüde noniyonize formda bulunur. Ekstravasküler boşluğa difüze olur. Kararlı durumda dağılım hacmi büyük olup (2-3 L/kg) serum düzeyini aşan konsantrasyonda dokulara geçer.

Biyotransformasyon:

Düşük konsantrasyonlu 4 metaboliti olduğu bildirilmiştir. Bu metabolitler desetilensiprofloksasin (M1), sülfosiprofloksasin (M2), oksosiprofloksasin (M3) ve formilsiprofloksasin (M4) olup; M1 ve M3'ün *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi nalidiksik asitle karşılaştırılabilir niteliktedir. Daha az miktarda bulunan M4'ün *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi ise norfloksasine eşdeğerdir.

Eliminasyon:

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

Siprofloksasin atılımı (Dozun % oranı)

İntravenöz

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

Renal klerens 0.18-0.3 L/saat/kg, total vücut klerensi 0.48-0.60 L/saat/kg'dır. Siprofloksasin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyona maruz kalır.

Siprofloksasinin non-renal sekresyonu başlıca metabolizma kadar aktif transintestinal sekresyona bağlıdır. Dozun % 1'i safra yoluyla atılır ve siprofloksasin safrada yüksek konsantrasyonda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar

Çocuklarda gerçekleştirilen bir çalışmada C_{maks} ve EAA yaşa bağımlı bulunmamıştır. C_{maks} ve EAA değerlerinde çoklu doz (10 mg/kg/3x1) 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 yaklaşık %60'tır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 karşılaştırılabilir 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Laktik asit

Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

% 0,9 NaCl içeren Siprofloksasin infüzyon çözeltisi serum fizyolojik, Ringer solüsyonu, Ringer laktat solüsyonu, %5 ve %10 glukoz solüsyonu, %10 fruktoz solüsyonu, %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 (% 0.9 NaCl içeren siprofloksasin infüzyon solüsyonlarının pH değeri 3,5-4,6'dır).

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Soğutmayınız ve dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CİPROPOL 2 mg/ml I.V. infüzyon için çözelti; 100 ve 200 ml'lik PP torbalarda satışa sunulmaktadır. Setli ve setsiz olmak üzere 2 formu bulunur.

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

İmhası için özel bir gereklilik yoktur.

Kullanıma hazırlama;

Siprofloksasin 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.

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

Kullanma Talimatı

Kullanım öncesi çözelti kontrol edilmelidir.

Uygulama steril apirojen setlerle intravenöz yoldan yapılır.

Yalnızca berrak, partikülsüz ve ambalaj bütünlüğü bozulmamış ürünler kullanılmalıdır. Uygulama seti ürüne ilişitirdikten sonra uygulamaya en kısa sürede başlanmalıdır.

Torbadaki artık havaya bağı olarak meydana gelebilecek bir hava embolisini önlemek için, başka infüzyon sıvılarıyla seri bağlantı yapılmamalıdır.

Çözelti steril uygulama seti aracılığıyla aseptik teknik kullanılarak uygulanmalıdır. Sisteme hava girmemesi için uygulama setinden, kullanım öncesi sıvı geçirilmelidir.

Ek ilaçlar, aseptik koşullarda enjeksiyon ucundan bir iğne yardımı ile infüzyon öncesi ve sırasında katılabilir. Oluşan son ürünün izotonisitesi parenteral uygulama yapılmadan önce belirlenmiş olmalıdır.

Hastaya uygulamadan önce eklenmiş ilacın çözeltiyle tümüyle karışmış olması gereklidir. Ek ilaç içeren çözeltiler, ilaç eklenmesinden hemen sonra kullanılmalıdır; daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Çözeltiye ek ilaç katılması ya da yanlış uygulama tekniğı, ürüne pirojen kontaminasyonuna bağı ateş reaksiyonuna neden olabilir. Advers reaksiyon görülmesi durumunda infüzyona hemen son verilmelidir.

Tek kullanımlıktır.

Kısmen kullanılmış çözeltiler saklanmamalıdır.

Kısmen kullanılmış torbalar yeniden hastaya uygulanan sistemlere bağlanmamalıdır.

Açmak için:

1. Dış ambalajın sağlamlığını ve sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz; ambalaj hasar gördüyse kullanmayınız.
2. Koruyucu dış ambalajı yırtarak açınız.
3. Koruyucu ambalaj içindeki torbanın sağlam olup olmadığını sıkarak kontrol ediniz. Torba içindeki çözeltinin berraklığını ve içinde yabancı madde içermediğini kontrol ediniz.

Uygulama hazırlıkları:

1. Torbayı asınız.
2. Uygulama ucundaki koruyucu kapağı çıkarınız.
3. Uygulama setinin spaykını, uygulama ucuna sıkıca batırınız.
4. Çözeltinin hastaya uygulanması için setin kullanım talimatına uyulmalıdır.

Ek ilaç ekleme:

Dikkat: Tüm parenteral çözeltilerde olduğu gibi, ürüne eklenecek tüm maddeler ürünle geçimli olmalıdır. Ürüne ekleme yapılacaksa, hastaya uygulamadan önce son karışımında geçimlilik kontrol edilmelidir.

Uygulama öncesi ilaç ekleme

1. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.

2. Ekleniecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle torba içine eklenir.
 3. Çözelti ve içine eklenen ilaç iyice karıştırılır. Potasyum klorür gibi yoğun ilaçlarda torbanın uygulama çıkışına, yukarı pozisyondayken hafifçe vurularak karışması sağlanır.
- Dikkat: İçine ek ilaç uygulanmış torbalar saklanmamalıdır.

Uygulama sırasında ilaç ekleme

1. Setin klempini kapatılır.
2. İlaç uygulama ucu dezenfekte edilir.
3. Ekleniecek ilaç 19-22 gauge kalınlığındaki bir iğnesi olan enjektörle ilaç uygulama ucundan uygulanır.
4. Çözelti askısından çıkarılır ve ters çevrilir.
5. Bu pozisyondayken torbanın uygulama ıkısı ve enjeksiyon girişine hafifçe vurularak çözelti ve ek ilacın karışması sağlanır.
6. Torbayı eski konumuna getirerek klemp aılır ve uygulamaya devam edilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ő.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAğ

Tel: (282) 675 14 04

Faks: (282) 675 14 05

e-posta: info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2015/465

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ