

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- ROFACİD 200 mg/100 ml IV infüzyonluk çözelti de dahil 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 gözlemlendiği hastalarda ROFACİD kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- ROFACİD de dahil olmak üzere florokinolonlar, *Myastenia Gravis*'li hastalarda kas güçsüzlüğü şiddetlendirebilir. Bilinen *Myastenia Gravis* öyküsü olanlarda ROFACİD kullanımından kaçınılmalıdır.

- ROFACİD'in de dahil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFACİD 200 mg/100 ml IV infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon (100 ml) 200 mg siprofloksasine eşdeğer 254 mg siprofloksasin laktat içerir. Birim dozunda (1 ml'de) 2 mg siprofloksasine eşdeğer 2,54 mg siprofloksasin laktat bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 900 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Şeffaf cam flakona doldurulmuş steril, berrak, renksiz veya çok açık sarı renkli çözelti

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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 spp. ve *Staphylococcus*'ların neden olduğu pnömonilerin tedavisinde endikedir.

Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* 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 nötropenik hastalarda) veya enfeksiyon riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaktik olarak,
- İmmün sistemi baskılanmış hastaların selektif intestinal dekontaminasyonunda.

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına 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 şarbona kullanılmasının temelini oluşturur. (bkz. Bölüm 5.1)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Endikasyon	ROFACİD için yetişkinlerde günlük ve tek dozla mg siprofloksasin	
Solunum yolu enfeksiyonları (ciddiyetine ve organizmaya göre)	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	
Üriner sistem enfeksiyonları	Akut, komplike olmayan	2 x 200 mg – 2 x 400 mg
	Komplike olan	2 x 400 mg – 3 x 400 mg
Genital enfeksiyonlar Adneksit, prostat, epididimoorşit	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	
Diyare	2 x 400 mg	
Diğer enfeksiyonlar (bkz. Bölüm 4.1.)	2 x 400 mg	
Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar Özellikle <i>Pseudomonas</i> , Stafilokoklar ve Streptokoklar varlığında	Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar	3 x 400 mg
	Septisemi	3 x 400 mg
	Kemik ve eklem enfeksiyonları	3 x 400 mg
	Peritonit	3 x 400 mg
İmmünodepresyonlu hastalar	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	
Solunum yoluyla geçen (<i>Bacillus anthracis</i> 'e maruz kalma sonrası görülen) şarbon	2 x 400 mg	

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

Yetişkinler:

- Böbrek, idrar yolları ve karın içi enfeksiyonlarında 7 güne kadar,
- Savunma mekanizması zayıflamış (immüno depresyonlu) hastalarda tüm nütropenik dönem boyunca,
- Osteomyelitte maksimum 2 ay,
- Diğer enfeksiyonlarda 7-14 gün.

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

Klamidya spp. enfeksiyonlarında tedavi süresi en az 10 gün olmalıdır.

Solunum yoluyla geçen şarbonun siprofloksasin (IV veya oral) ile toplam tedavi süresi, 60 gündür. *Bacillus anthracis* 'e maruz kalındığından şüphelenilmesinden veya *B. anthracis* 'e maruz kalmanın doğrulanmasından sonra, mümkün olan en kısa sürede siprofloksasin uygulanmasına başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

ROFACİD, 60 dakikada intravenöz infüzyon ile 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 infüzyonluk çözeltiler ve tedavi edici ürünler için geçimli olduğu belirlenmedikçe, ayrı olarak uygulanmalıdır. Çökme, bulanıklaşma ve renk değişikliği gibi olaylar geçimsizliğin görsel belirtileridir.

Çözeltinin pH'sında fiziksel veya kimyasal açıdan stabil olmayan penisilinler, heparin çözeltisi gibi tüm infüzyonluk çözeltiler ve tedavi edici ürünler ile geçimsizlik görülebilir. Siprofloksasin çözeltisinin pH'sı 3,5-4,6 olduğundan, bilhassa alkali pH'ya ayarlanmış çözeltilerle geçimsizlik ortaya çıkar (ROFACİD çözeltisinin pH'sı 3,5 - 4,6 aralığındadır.).

Yalnız berrak çözeltiler kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yetişkinler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlar

Kreatinin klerensi (ml/dk/1,73 m ²)	Serum kreatinin konsantrasyonu (mg/100 ml)	Toplam günlük siprofloksasin oral dozu
30'dan 60'a	1,4'den 1,9'a	En fazla 800 mg
30'un altında	≥2	En fazla 400 mg

Hemodiyalizdeki böbrek yetmezliği olan hastalar

Kreatinin klerensinin 30-60 ml/dk/1,73 m² (orta dereceli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1,4-1,9 mg/100 ml olduğu hastalarda, en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 800 mg olmalıdır.

Kreatin klerensinin 30 ml/dk/1,73 m²'den daha az (şiddetli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda, diyaliz sonrasındaki diyaliz günlerinde en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 400 mg olmalıdır.

Sürekli ayakta peritoneal diyaliz (CAPD) almakta olan böbrek yetmezliği olan hastalar

Diyalizata siprofloksasin intravenöz infüzyon solüsyonu ilavesi (intraperitoneal):
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 olan hastalar

Kreatinin klerensinin 30-60 ml/dk/1,73 m² (orta dereceli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 1,4-1,9 mg/100 ml olduğu hastalarda, en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 800 mg olmalıdır.

Kreatinin klerensinin 30 ml/dk/1,73 m²'den daha az (şiddetli böbrek yetmezliği) veya serum kreatinin konsantrasyonunun 2 mg/100 ml'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumlarda, en fazla günlük siprofloksasin intravenöz dozu 400 mg olmalıdır.

Çocuklar

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

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve ergenler için önerilen günlük dozlar

Endikasyon	Günlük intravenöz siprofloksasin dozu (mg/gün)
Kistik fibroz enfeksiyonları	3 x 10 mg/kg vücut ağırlığı (maksimum 400 mg/doz)
Komplike üriner sistem enfeksiyonları ve piyelonefrit	3 x 6 mg/kg – 3 x 10 mg/kg vücut ağırlığı (maksimum 400 mg/doz)
İnhalasyon antraks (maruziyet sonrası)	2 x 10 mg/kg vücut ağırlığı (maksimum 400 mg/doz)

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyanları ve önlemleri

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

ROFACİD dahil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferik sinir sistemi (tendinit, tendon rüptürü, tendonlarda şişme veya enflamasyon, karıncalanma veya uyuşma, kol ve bacaklarda uyuşukluk, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, eklem ağrısı, eklemlerde şişme gibi) artralji, miyalji, periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (bkz. Bölüm 4.8.).

Bu reaksiyonlar, ROFACİD başladıktan sonra saatler ya da haftalar içinde görülebilir. Her yaş grubundan veya önceden mevcut risk faktörleri olmayan hastalar, bu advers reaksiyonları yaşamıştır.

Herhangi bir ciddi advers reaksiyonun ilk bulgularının veya semptomlarının ortaya çıkması durumunda ROFACİD derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda ROFACİD dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

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, ROFACİD uygun bir antibakteriyel ajanla birlikte kullanılmalıdır.

Streptococcus pneumoniae enfeksiyonları:

Streptococcus pneumoniae'ya karşı etkinliğinin sınırlı olmasına bağlı olarak ROFACİD pnömokok enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları:

Genital sistem enfeksiyonları florokinolonlara dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatları tarafından oluşturulabilir. *Neisseria gonorrhoeae*'ya bağlı olduğu düşünülen ya da bilinen genital sistem enfeksiyonlarında siprofloksasine direnç prevalansı hakkında yerel bilgileri edinmek ve laboratuvar testleri temelinde duyarlılığı doğrulamak önem taşır.

İntra-abdominal enfeksiyonlar:

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

Seyahat diyaresi:

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

Kemik ve eklem enfeksiyonları:

Siprofloksasin, mikrobiyolojik dokümantasyonun sonuçlarına bağlı olarak diğer antimikrobiyal maddelerle birlikte kullanılmalıdır.

Kardiyak bozukluklar:

ROFACİD QT uzaması olgularıyla ilişkilendirilmektedir (bkz. Bölüm 4.8.).

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.

Kadınlar erkeklere göre daha uzun başlangıç QTc aralığına sahip olma eğiliminde olduğundan, QTc uzamasına yol açan ilaçlara karşı daha duyarlı olabilirler. Yaşlı hastalar da QT intervali üzerindeki ilaçla ilişkili etkilere daha duyarlı olabilirler. ROFACİD, QT aralığının uzamasına neden olabilecek ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanıldığında (örn. Sınıf IA veya III antiaritmikler, trisiklik antidepressanlar, makrolidler, antipsikotikler) (bkz. Bölüm 4.5.) veya QT uzaması veya *Torsade de Pointes* risk faktörleri taşıyan hastalarda kullanıldığında (örn. konjenital uzun QT sendromu, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği ve kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya bradikardi gibi kalp hastalığı) dikkatli olunmalıdır.

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 güvenlik 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 ROFACİD kullanımı ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Diğer endikasyonlar için klinik deneyim sınırlıdır.

P. aeruginosa enfeksiyonu 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 degerlendirmesi, 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 (bkz. Bölüm 4.8.). Bu gibi durumlarda derhal hekime bilgi verilmelidir.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar çok ender olarak hayati şok durumuna kadar ilerleyebilir (bkz. Bölüm 4.8.). Bu olay bazı durumlarda ilk uygulamadan sonra görülebilir. Bu gibi durumlarda ROFACİD kesilmeli ve tıbbi tedaviye (şok tedavisi) geçilmelidir.

Gastrointestinal sistem:

Tedavi sırasında veya daha sonra ciddi ve inatçı diyare görüldüğünde, bu belirti ciddi intestinal hastalığı gizleyebileceğinden (ölümle sonuçlanabilen hayati pseudomembranöz kolit) ve hemen tedavi edilmesi gerekeceğinden hekime başvurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.). Bu gibi durumlarda ROFACİD kesilmeli ve uygun tedaviye geçilmelidir (oral 4 x 250 mg/gün vankomisin). Peristaltik hareketi inhibe eden tedavi edici ürünler ise bu durumda kontrendikedir.

Kas-iskelet sistemi:

ROFACİD, semptomları şiddetlendirebileceğinden *Myastenia Gravis* hastalarında dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

ROFACİD kullanırken tedavinin ilk 48 saati içinde dahi bazen de iki taraflı olmak üzere, tendinit ve tendon kopması (ağırlıklı olarak Aşil tendonu) gerçekleşebilir. ROFACİD tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç aya kadar dahi tendon kopmaları ve enflamasyon oluşabilir.

Tendinopati riski, yaşlı hastalarda veya aynı anda kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda artabilir.

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

Myastenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve *Myastenia Gravis* 'li hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan *Myastenia Gravis*'li hastalarda ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolon ile ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde *Myastenia Gravis* bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınmalıdır.

Santral sinir sistemi (SSS):

Diğer florokinolonlarda olduğu gibi ROFACİD'in de nöbetleri tetiklediği veya nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. ROFACİD, epileptik hastalarda ve daha önce santral sinir sistemi bozukluğu olan (örn. konvülsiyon eşiğinde azalma, önceki konvülsiyon öyküsü, serebral kan akışında azalma, beyin yapısında değişme veya inme) hastalarda, olası santral sinir sistemi istenmeyen etkileri nedeniyle, ancak tedavinin yarar/risk oranı gözetilerek kullanılmalıdır. Status epileptikus vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Nöbet oluşması halinde, ROFACİD kesilmelidir.

ROFACİD de dahil olmak üzere florokinolonların ilk defa uygulanmasından sonra dahi psikiyatrik reaksiyonlar oluşabilir. Nadir vakalarda depresyon veya psikotik reaksiyonlar, intihar fikrine/düşüncelerine ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına kadar gidebilir (bkz. Bölüm 4.8.). Hastanın bu reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, ROFACİD kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

ROFACİD de dahil olmak üzere florokinolon alan hastalarda parastezi, hipoestezi, disestezi veya zayıflık ile sonuçlanan duyuşal veya sensorimotor polinöropati vakaları bildirilmiştir. ROFACİD ile tedavi edilen hastalar ağrı, yanma, karıncalanma, hissizlik veya zayıflık gibi nöropati belirtileri gelişmesi durumunda tedaviye devam etmeden önce doktorlarına bilgi vermeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8.).

Cilt:

Siprofloksasinin ışık duyarlılığı reaksiyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ROFACİD alan hastalar doğrudan gün ışığına veya UV ışığına maruz bırakılmamalı ve ışık duyarlılığı reaksiyonları (güneş yanığına benzer cilt reaksiyonları) ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8.).

Sitokrom P450:

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

Metotreksat:

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

Direnç:

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşırı 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 (bkz. Bölüm 4.8.). Siprofloksasin alan hastalarda sıvı alımı iyi düzenlenmelidir ve idrarın aşırı alkali olmasından kaçınılmalıdır.

Hepatobilier sistem:

ROFACİD ile hepatik nekroz ve yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Karaciğer hastalığının herhangi bir belirti ve bulgusunun (anoreksi, sarılık, idrarda koyulaşma, kaşıntı veya hassas abdomen) bulunması durumunda tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8.). Özellikle ROFACİD ile tedavi edilmiş ve önceden karaciğer hasarı olan hastalarda transaminazlarla alkalın fosfataz düzeylerinde geçici artış ya da kolestatik sarılık olabilir (bkz. Bölüm 4.8.).

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği:

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

Enjeksiyon yerinde reaksiyon:

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

Testlerle etkileşim:

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

ROFACİD infüzyonluk çözelti (%0,9 NaCl) için sodyum yüklemesi

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

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 ateroskleroz) sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi 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.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 354 mg (15,4 mmol) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

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

Probenesid

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

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 olarak hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır (bkz. Bölüm 4.4. -Sitokrom P450). Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, ROFACİD ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3.).

Teofilin

Siprofloksasin ve teofilin içeren tedavi edici ürünlerin birlikte uygulanmaları serum teofilin düzeyinde arzu edilmeyen artışa yol açabilir. Bu durumda teofiline ait istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir ve nadiren bu etkiler hayati veya öldürücü olabilir. Eğer iki tedavi edici ürünün birlikte kullanımı gerekiyorsa serum teofilin düzeyi izlenmeli ve teofilin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. -Sitokrom P450).

Diğer ksantin türevleri

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

Metotreksat

ROFACİD 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 yüzden, metotreksat ile tedavi gören hastalar, aynı anda ROFACİD tedavisi endike olduğunda dikkatle izlenmelidir.

Fenitoin

Aynı anda ROFACİD ve fenitoin alan hastaların serum fenitoin seviyelerinde değişme (artma veya azalma) gözlenmiştir. Düşük fenitoin seviyeleriyle ilişkili nöbet kontrolü kaybının önlenmesi ve her iki maddeyi de kullanmakta olan hastalarda ROFACİD kesildiğinde aşırı fenitoin dozuyla ilgili istenmeyen etkilerin önlenmesi için, ROFACİD ile fenitoinin aynı anda uygulanması sırasında ve uygulamadan hemen sonra, fenitoin serum konsantrasyonu ölçümleri de dahil olmak üzere fenitoin tedavisinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

NSAİİ (Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar)

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

Siklosporin

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

Vitamin K antagonistleri

Siprofloksasinin bir vitamin K antagonistiyle eş zamanlı uygulaması, bu ilaçların antikoagülan etkilerini artırabilir. Söz konusu risk altta yatan enfeksiyona, hastanın yaş ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir dolayısıyla siprofloksasinin INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) artışına katkısı belirlemek güçtür. ROFACİD'in bir vitamin K antagonistiyle (örn. varfarin, asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

Oral antidiyabetik ajanlar

ROFACİD ile başta sülfonilüreler olmak üzere (örn. glibenklamid, glimepirid) oral antidiyabetik ajanlar aynı anda uygulandığında, muhtemelen oral antidiyabetik ajanın etkisini güçlendirmesi nedeniyle hipoglisemi oluştuğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8.).

Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP 450 1A2 izozim inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımının, duloksetinin EAA ve C_{maks} değerlerinde artışa yol açabileceğini göstermiştir. Siprofloksasin ile olası bir etkileşime ait hiçbir klinik veri olmamasına rağmen, eşzamanlı kullanımda benzer etkiler beklenebilir (bkz. Bölüm 4.4. -Sitokrom P450).

Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere bir CYP 450 1A2 izozim inhibitörü olan ropinirol ile siprofloksasinin eşzamanlı kullanımı ropinirolün C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84'lük artışa neden olmuştur. ROFACİD ile eşzamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4. -Sitokrom P450).

Lidokain

Sağlıklı gönüllülerde lidokain içeren tedavi edici ürünlerin CYP 450 1A2 izozimi inhibitörü olan siprofloksasin ile eş zamanlı kullanımının, intravenöz lidokain klerensini %22 azalttığı gösterilmiştir. Lidokain tedavisi iyi tolere edilmesine karşın, vaka raporlarında eşzamanlı uygulamada ortaya çıkabilecek siprofloksasin ile ilişkili muhtemel yan etkiler bildirilmektedir.

Klozapin

250 mg siprofloksasinin 7 gün süreyle klozapinle eşzamanlı uygulanmasını takiben, klozapin ve N-desmetilklozapin serum konsantrasyonları sırasıyla %29 ve %31 oranlarında artmıştır. ROFACİD ile eşzamanlı kullanım sırasında ya da hemen sonrasında klinik sürveyans ve uygun klozapin doz ayarlaması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4.- Sitokrom P450).

Sildenafil

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermemektedir. Hayvan çalışmalarına dayanılarak, ilacın yetişkin olmayan fetal organizmada eklem kıkırdağı hasarına neden olabileceği ihtimal dışı tutulamayacağından (bkz. Bölüm 5.3.), hamilelik sırasında ROFACİD kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Hayvan çalışmaları, herhangi bir teratojenik etki (malformasyon) kanıtı belirtmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

Laktasyon dönemi

Siprofloksasin anne sütüne geçer. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, ROFACİD emzirme sırasında kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.3.).

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar için bakınız Bölüm 5.3.

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 (bkz. Bölüm 4.8.). Bu durum özellikle alkolle birlikte alındığında görülür.

4.8. İstenmeyen etkiler

Siprofloksasin (oral, parenteral) ile gerçekleştirilen tüm klinik çalışmalara dayanan advers ilaç reaksiyonları, sıklık bakımından CIOMS III kategorilerine göre listelenmiştir (toplam n=51621).

Siprofloksasin kullanımında bildirilen ADR sıklıkları aşağıda özetlenmiştir. Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mikotik süperenfeksiyonlar

Seyrek: Antibiyotik kaynaklı kolit (çok nadiren ölümlle sonuçlanabilen)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili

Seyrek: Lökopeni (granülositopeni), anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem/anjiyoödem

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştahta ve gıda alımında azalma

Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor (titreme), nöbetler (status epileptikus dahil), vertigo

Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, koku bozuklukları, hiperestezi, intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri)

Bilinmiyor: Periferik nöropati ve polinöropati

Göz hastalıkları

Seyrek: Görsel bozukluk

Çok seyrek: Görsel renk bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması, işitme kaybı

Çok seyrek: İşitme azalması

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: QT uzaması, ventriküler aritmi, *Torsades de Pointes**

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop

Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

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, 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, kabarma

Çok seyrek: Peteşi, eritema multiforma minör, eritema nodosum, Stevens-Johnson Sendromu (hayatı tehdit edici), toksik epidermal nekroliz (hayatı tehdit edici)

Bilinmiyor: Akut generalize egzantematöz püstülozis (AGEP)

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji (eklem ağrısı)

Seyrek: Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp,

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla Aşil tendonu), *Myastenia Gravis* şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Renal bozukluk, hematüri, kristalüri, tübülointerstisyel nefrit

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Yaygın olmayan: Spesifik olmayan ağrı, rahatsızlık hissi, ateş

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

Çok seyrek: Yürüyüş bozukluğu

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

Seyrek: Anormal protrombin seviyesi, amilaz artışı

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

Aşağıdaki istenmeyen yan etkiler intravenöz veya ardışık (intravenöz tedaviden sonra oral tedavi) tedavi uygulanan hasta alt gruplarında daha yüksek bir sıklık kategorisine girmektedir.

*Bu reaksiyonlar, pazarlama sonrası çalışmalardan ve genelde QT uzaması risk faktörü olan hastalardan elde edilen advers reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.4.).

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler, intravenöz ya da sıralı (intravenöz-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, taşıkardi, vazodilatasyon, hipotansiyon, geçici hepatik yetmezlik, sarılık, renal yetmezlik, ödem
Seyrek	Pansitopeni, kemik iliği depresyonu, anafilaktik şok, psikotik reaksiyonlar, migren, koku alma bozuklukları, işitme azalması, vaskülit, pankreatit, karaciğer nekrozu, peteşi, tendon yırtılması

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

Pediyatrik hastalar

Yukarıda bahsedilen artropati insidansı, yetişkinler için yapılan çalışmalardan elde edilen verilere atfedilmektedir. Çocuklarda, sıklıkla artropati meydana gelmektedir (bkz. Bölüm 4.4.).

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

Acil durum önlemlerinin dışında kristalürinin önlenmesi için gerekirse idrar pH'ı ve asitliği de dahil olmak üzere böbrek işlevinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Hastaya bol sıvı verilmelidir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile sadece az miktarda (<% 10) siprofloksasin elimine edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Florokinolonlar

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 (DNA giraz) ve topoizomerez IV enzimlerinin inhibisyonunu içermektedir.

Direnç Mekanizması

In vitro siprofloksasin direnci yaygınlıkla çoklu adımlı mutasyonlar aracılığıyla topoizomerez IV 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.

Minimum Bakterisid Konsantrasyonu (MBK), Minimum İnhibitör 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

Staphylococcus aureus (metisiline-duyarlı)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus spp.

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar

Aeromonas spp.

*Moraxella catarrhalis**

Brucella spp.

Neisseria meningitidis

Citrobacter koseri

Pasteurella spp

Francisella tularensis

*Salmonella spp**

Haemophilus ducrevi

*Shigella spp. **

*Haemophilus influenzae**

Vibrio spp.

Legionella spp.

Yersinia pestis

*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*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Aşağıda belirtilen mikroorganizmalar doğaları gereği siprofloksasine dirençli kabul edilir:

Staphylococcus aureus (metisiline-dirençli) 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 (bkz. Bölüm 4.2).

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 T_{max}'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 şarbonun 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 mcg/ml'dir; her 12 saatte bir intravenöz 400 mg siprofloksasin uygulanmasını takiben kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu ise 4,56 mcg/ml'dir. Her iki rejim için kararlı durumdaki ortalama vadi serum konsantrasyonu 0,2 mcg/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 mcg/ml'dir ve vadi konsantrasyonları 0,09-0,26 mcg/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 mcg/ml'lik bir ortalama pik konsantrasyonuna ulaşır. Siprofloksasinin pediatrik hastalara uygulanmasını takiben -kıkırdak üzerindeki etkileri- dahil uzun dönem güvenlilik verileri sınırlıdır (İlave bilgi için bkz. Bölüm 4.4.).

Emilim:

İntravenöz infüzyondan sonra maksimum serum konsantrasyonuna infüzyonun sonunda ulaşır. 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 dk. inf.)	200 mg/l IV (30 dk. inf)	400 mg/l IV (60 dk. inf)
0,5	1,8	3,4	3,2
0,75	0,8	1,4	3,5
1	0,5	1	3,9
1,5	0,4	0,7	1,8
2,5	0,3	0,5	1,2
4,5	0,2	0,3	0,7
8,5	0,1	0,1	0,4
12,5	0,04	0,1	0,2

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

200 mg siprofloksasin 60 dakika IV 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 IV 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 IV infüzyonu ile bulunan C_{maks} değeri, 750 mg oral dozun C_{maks} değerine benzemektedir.

Her 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin 60 dakika IV 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 non-iyonize formda bulunur. Ekstravasküler boşluğa difüze olur. Kararlı durumda dağılım hacmi büyük olup (2-3 l/kg) serum düzeyini aşan konsantrasyonda dokulara geçer.

Biyotransformasyon:

Düşük konsantrasyonlu 4 metaboliti olduğu bildirilmiştir. Bu metabolitler desetilensiprofloksasin (M1), sulfosiprofloksasin (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 0,48-0,6 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 mg*saat/l) ve 16,5 mg*saat/l (aralık 11-23,8 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 güvenlilik 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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktik asit

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ROFACİD infüzyonluk çözelti (%0,9 NaCl) içeren serum fizyolojik, Ringer solüsyonu, Ringer laktat solüsyonu, %5 ve %10 glukoz solüsyonu, %10 fruktoz solüsyonu, %0,225 veya %0,45 NaCl içeren %5 glukoz solüsyonu ile geçimlidir. Belirtilen infüzyon solüsyonları ile karıştırıldığında, mikrobiyolojik açıdan ve ışık duyarlılığı açısından karıştırıldıktan sonra kısa süre içerisinde 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 (ROFACİD (%0,9 NaCl) pH değeri 3,5-4,6'dır.).

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

Çözelti ışığa duyarlı olduğu için flakonu kutusundan ancak kullanımdan önce çıkarınız.

Buzdolabında muhafaza etmeyiniz ve dondurmuyunuz.

Bir defalık kullanım içindir, kullanılmayan kısmı atınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra ROFACİD'i kullanmayınız.

Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluklar fark ederseniz, ROFACİD'i kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml çözelti içeren, 100 ml tip I şeffaf cam flakon, bromobütil gri renkli kauçuk tıpa, flip off alüminyum kapaklı ambalajlarda askısı ile birlikte.

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

İmhası için özel bir gereklilik yoktur.

Kullanıma hazırlama:

Siprofloksasin IV infüzyon ile 60 dakikalık bir sürede uygulanmalıdır.

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

İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya geçimli olduğu diğer infüzyon çözeltileri ile karıştırılarak verilebilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Menta Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Orta Mah. Üniversite Cad. No:35/1

Tuzla/İSTANBUL

Tel: 0 216 594 59 36

Faks: 0 216 594 59 35

e-posta: info@mentapharma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2016/707

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ