Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/2/tyoflex-fort-8-mg-10-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M03BX05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- FLOTİC de dâhil olmak üzere florokinolonlar aşağıdaki gibi sakatlığa yol açan ve geri dönüşümsüz advers reaksiyonlara neden olabilir:
  - Tendinit ve tendon yırtılması
  - Periferal nöropati
  - Santral sinir sistemi etkileri

Bu reaksiyonlardan herhangi birinin gözlendiği hastalarda FLOTİC kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

- FLOTİC de dâhil olmak üzere florokinolonlar, myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilir. Bilinen myastenia gravis öyküsü olanlarda FLOTİC kullanımından kaçınılmalıdır.
- FLOTİC'in de dâhil olduğu florokinolon grubu ilaçların ciddi advers reaksiyonlarla ilişkili olduğu bilindiğinden aşağıdaki endikasyonlarda başka alternatif yoksa kullanılabilir.
  - Akut bakteriyel sinüzit
  - Komplike olmayan üriner enfeksiyon
  - Kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLOTİC 200 mg/100 ml İ.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 ml'lik infüzyon çözeltisi, 200 mg siprofloksasine eşdeğer 254 mg siprofloksasin laktat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür……900 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi içeren flakon

Berrak, renksiz ve çok açık sarı renkli partikülsüz çözelti

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 duyarlılık kanıtlanması gerekmektedir.

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

<u>Yetişkinler</u>

- Gram negatif bakterilerden kaynaklanan alt solunum yolu enfeksiyonları
  - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri
    Siprofloksasin sadece bu enfeksiyonların tedavisi için yaygın olarak önerilen diğer antibakteriyel maddelerin kullanılması uygun görülmediğinde kullanılmalıdır.
  - Kistik fibröz veya bronşektazide bronko-pulmoner enfeksiyonlar
  - Zatürre
- Kronik süpüratif otitis media
- Özellikle gram-negatif bakterilerin neden olduğu kronik sinüzitin akut alevlenmesi
- İdrar yolu enfeksiyonları
  - Akut piyelonefrit
  - Komplike piyelonefrit
  - Bakteriyel prostatit

- Genital sistem enfeksiyonları
  - Duyarlı *Neisseria gonorrhoea'*ye bağlı olgular dahil epididimo-orşit
  - Duyarlı *Neisseria gonorrhoea'*ye bağlı olgular dahil pelvik inflamatuvar hastalık
- Sindirim sistemi enfeksiyonları (ör. seyahat diyaresi)
- İntra-abdominal enfeksiyonlar
- Gram negatif bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Malign dış otitis
- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Solunum yolu şarbonu (maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi)

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

Çocuklar ve ergenler

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

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

Şiddetli vakalarda veya hasta tablet alamıyorsa (ör. enteral beslenme uygulanan hastalar), oral uygulamaya geçilinceye kadar intravenöz siprofloksasin ile tedaviye başlanması önerilir.
Bazı bakterilerden (ör. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* veya *Staphylococci*) kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi, daha yüksek siprofloksasin dozları ve diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmasını gerektirebilir.
Bazı enfeksiyonların (ör. pelvik inflamatuar hastalık, intra-abdominal enfeksiyonlar, nötropenik hastalardaki enfeksiyonlar ile kemik ve eklem enfeksiyonları) tedavisi, dâhil olan patojenlere bağlı olarak diğer uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmasını gerektirebilir.

Yetişkinler

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

	hastalıklar		
Gastrointestinal kanal enfeksiyonları ve intra-abdominal enfeksiyonlar	*Shigella dysenteriae* tip 1 dışındaki *Shigella* türleri dahil bakteriyel patojenlerin neden olduğu diyare ve şiddetli seyahat diyaresinin ampirik tedavisi	Günde iki kez 400 mg	1 gün
	Shigella dysenteriae tip 1'in neden olduğu diyare	Günde iki kez 400 mg	5 gün
	Vibrio cholerae'nin neden olduğu diyare	Günde iki kez 400 mg	3 gün
	Tifo ateşi	Günde iki kez 400 mg	7 gün
	Gram negatif bakterilerden kaynaklanan intra-abdominal enfeksiyonlar	Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	5 – 14 gün
Gram negatif bakterilerin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonları		Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	7 – 14 gün
Kemik ve eklem enfeksiyonları		Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	En fazla 3 ay
Bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu düşünülen ateşli nötropenik hastalıklar. Siprofloksasin, resmi kılavuzlar doğrultusunda uygun antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulanmalıdır.		Günde iki kez 400 mg ila üç kez 400 mg	Tedaviye tüm nötropeni periyodu süresince devam edilmelidir.
Parenteral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna		Günde iki kez 400 mg	*Bacillus anthracis* maruziyetinin

maruziyet sonrası profilaksi ve küratif tedavi. İlacın uygulanmasına şüpheli veya doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır.		onaylanmasından itibaren 60 gün

Uygulama şekli:

FLOTİC, kullanımdan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Berrak değilse kullanılmamalıdır. Siprofloksasin intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. Çocuklar için infüzyon süresi 60 dakikadır. Yetişkin hastalarda infüzyon süresi 400 mg siprofloksasin için 60 dakika ve 200 mg siprofloksasin için 30 dakikadır. Geniş bir vene yavaş infüzyon, hastanın rahatsızlığını en aza indirir ve venöz iritasyon riskini azaltır.

İnfüzyon çözeltisi doğrudan veya diğer geçimli infüzyonluk çözeltilerle karıştırılarak verilebilir (Bkz. Bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için önerilen başlangıç ve idame dozları:

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

Renal bozukluğu olan çocuklarda doz çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Hepatik bozukluğu olan çocuklarda doz çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve ergenlerde doz, vücut ağırlığına göre belirlenir.

Endikasyonlar	**Günlük doz (mg)**	**Tedavinin toplam süresi (en kısa sürede oral tedaviye geçiş dâhil)**
Kistik fibrozis	Doz başına en fazla 400 mg ile günde üç kez 10 mg/kg vücut ağırlığı	10 – 14 gün
Akut ya da komplike piyelonefrit	Doz başına en fazla 400 mg ile günde üç kez 6 mg/kg ila 10 mg/kg vücut ağırlığı.	10 – 21 gün
Parenteral yoldan tedavi alabilecek bireyler için solunum yolu şarbonuna maruziyet sonrası küratif tedavi İlaç uygulanmasına şüpheli ya da doğrulanmış maruziyetten sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.	Doz başına en fazla 400 mg ile günde iki kez 10 mg/kg ila 15 mg/kg vücut ağırlığı.	*Bacillus anthracis* maruziyetinin doğrulanmasından itibaren 60 gün
Diğer şiddetli enfeksiyonlar	Doz başına en fazla 400 mg ile günde üç kez 10 mg/kg vücut ağırlığı	Enfeksiyon çeşidine göre

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar, enfeksiyonun şiddetine ve hastanın kreatinin klirensine göre seçilmiş bir doz almalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

FLOTİC dâhil florokinolonlar, sakatlığa sebep olabilen ve potansiyel geri dönüşümsüz ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yaygın olarak görülen advers reaksiyonlar kas-iskelet ve periferal 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) atralji, miyalji, periferal nöropati ve merkezi sinir sistemi etkileridir (halüsinasyon, anksiyete, depresyon, intihar eğilimi, insomnia, şiddetli baş ağrısı ve konfüzyon) (Bkz. Bölüm 4.8).

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

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

<u>Şiddetli enfeksiyonlar ve Gram pozitif ve anaerobik bakterilere bağlı karma enfeksiyonlar</u>

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

<u>Streptokokal enfeksiyonlar (*Streptococcus pneumoniae* dahil)</u>

Siprofloksasin, etkililiği yetersiz olduğundan dolayı streptokokal enfeksiyonların tedavisinde önerilmez.

Genital sistem enfeksiyonları

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

İdrar yolu enfeksiyonları

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

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 rapor sonuçlarına bağlı olarak diğer anti-mikrobiyal maddelerle birlikte kullanılmalıdır.

Solunum yolu şarbonu

İnsanlarda kullanımı, *in vitro* duyarlılık verilerine ve insanlardaki sınırlı verilerle birlikte hayvanlardan elde edilen deneysel verilere dayanmaktadır. Tedavi eden hekimler, şarbon tedavisi ile ilgili ulusal ve/veya uluslararası konsensüs dokümanlarına başvurmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

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

Siprofloksasinin olgunlaşmamış hayvanların ağırlık taşıyan eklemlerinde artropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili olarak yapılan randomize, çift kör bir çalışmadan elde edilen güvenlilik verileri (siprofloksasin: n=335, ortalama yaş = 6,3 yıl; komparatörler: n=349, ortalama yaş = 6,2 yıl; yaş aralığı = 1 ila 17 yıl), +42. gün %7,2 ila %4,6 değerinde ilaçla ilgili olduğundan şüphelenilen artropati insidansı (eklemle ilgili klinik belirti ve semptomlardan farklı) ortaya çıkarmıştır. Bir yıllık takip itibariyle ilaçla ilgili artropati insidansı sırasıyla %9 ve %5,7 olmuştur. Zamanla şüpheli ilaçla ilgili artropati olgularındaki artış, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedaviye, eklemler ve/veya çevresindeki dokularla ilgili olası advers olaylar nedeniyle dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesinden sonra başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Kistik fibroziste bronko-pulmoner enfeksiyonlar

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

Komplike idrar yolu enfeksiyonları ve piyelonefritler

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

Diğer spesifik şiddetli enfeksiyonlar

Diğer tedaviler kullanılamadığında veya geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra ve mikrobiyolojik raporlar siprofloksasinin kullanımına gerekçe oluşturduğunda, resmi kılavuzlara göre veya dikkatle risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra 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.

Aşırı duyarlılık

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

Kas-iskelet sistemi

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

Tendinit ve tendon kopması

Tedavinin ilk 48 saati içinde bazen de iki taraflı olmak üzere, tendinit ve tendon kopması (özellikle, ancak bununla sınırlı olmamak üzere, aşil tendonu) gerçekleşebilir. FLOTİC tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç aya kadar dahi tendon kopmaları ve inflamasyon oluşabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, organ nakli yapılan hastalarda ve aynı anda kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda tendinit ve tendon kopması riski artmaktadır. Bu nedenle, kortikosteroidlerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
Tendinitin ilk belirtisinde (ör. ağrılı şişlik, iltihaplanma) siprofloksasin tedavisi kesilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir. Etkilenen uzuvlar uygun şekilde tedavi edilmelidir (immobilizasyon). Tendinopati belirtileri ortaya çıkarsa kortikosteroidler kullanılmamalıdır.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi

Florokinolonlar nöromüsküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan pazarlama sonrası ciddi advers olaylar

florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar, florokinolon kullanımından kaçınmalıdır.

Görme bozuklukları

Görme azalırsa veya gözlerde herhangi bir etki yaşanırsa, derhal bir göz uzmanına danışılmalıdır.

Işığa duyarlılık

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

Santral sinir sistemi (SSS)

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

Psikiyatrik reaksiyonlar

FLOTİC de dâhil 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. Hastanın bu reaksiyonlardan herhangi birini geliştirmesi durumunda, FLOTİC tedavisi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Periferal nöropati

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

Kardiyak bozukluklar

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

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

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

Aort anevrizması ve diseksiyonu ve kalp kapağı regürjitasyonu/yetersizliği

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

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

- aort anevrizması ve diseksiyonu ile kalp kapakçık yetmezliği (ör. Marfan sendromu veya Ehlers-Danlos sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları, Turner sendromu, Behçet hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit) vs.
- aort anevrizması ve diseksiyonu (ör. Takayasu arteriti veya dev hücreli arterit gibi vasküler bozukluklar veya bilinen ateroskleroz veya Sjögren sendromu) vs.
- kalp kapakçık yetmezliği (ör. enfektif endokardit)

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

Ani karın, göğüs veya sırt ağrısı durumunda, hastalara acil servise derhal başvurmaları tavsiye edilmelidir.
Akut dispne, yeni başlayan kalp çarpıntısı veya abdomen ya da alt ekstremitelerde ödem gelişmesi durumunda hastaların doktora başvurmaları gerektiği belirtilmelidir.

Disglisemi

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

Gastrointestinal sistem

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

Renal ve üriner sistem

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

Renal fonksiyonda yetersizlik

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

Hepato-bilier sistem

Siprofloksasin ile hepatik nekroz ve yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer hastalığının herhangi bir belirti ve bulgusunun

(anoreksi, sarılık, idrarda koyulaşma, kaşıntı veya hassas abdomen) bulunması durumunda, tedavi kesilmelidir.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz yetmezliği

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

Direnç

Siprofloksasin tedavisi sırasında veya tedavi sürecinin ardından, klinik olarak aşikar 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 bakterinin seçimi açısından özel bir risk bulunabilir.

Sitokrom P450

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

Metotreksat

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

Testlerle etkileşim

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

Enjeksiyon yerinde reaksiyon

Siprofloksasinin İ.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 İ.V. uygulama kontrendike değildir.

NaCl yüklemesi

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

Bu tıbbi ürün her bir flakonda 15,4 mmol (354 mg) 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

Diğer ilaçların siprofloksasin üzerindeki etkisi:

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

FLOTİC diğer florokinolonlarla benzer şekilde QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları almakta olan hastalarda ihtiyatlı bir şekilde kullanılmalıdır (ör. 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 FLOTİC kullanımı siprofloksasinin serum konsantrasyonunun yükselmesine yol açar.

Siprofloksasinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi:

Tizanidin

Sağlıklı bireylerde yapılan bir klinik çalışmada, tizanidin serum konsantrasyonlarında siprofloksasin ile birlikte verildiğinde bir artış görülmüştür. (C_{maks} artışı: 7 kat, aralık: 4-21 kat, EAA artışı: 10 kat, aralık: 6-24 kat). Artan tizanidin serum konsantrasyonlarına bağlı hipotansif ve sedatif etkiler artmıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Tizanidin içeren tedavi edici ürünler, FLOTİC ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Metotreksat

FLOTİC ile metotreksatın aynı anda uygulanması, metotreksatın renal tübüllerden transportunu inhibe ederek metotreksatın plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Bu metotreksat ile bağlantılı toksik reaksiyonların riskini arttırabilir. Eş zamanlı kullanım önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Teofilin

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

Diğer ksantin türevleri

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

Fenitoin

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

Siklosporin

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

Vitamin K antagonistleri

FLOTİC'in bir vitamin K antagonistiyle eş zamanlı uygulanması, bu ilaçların antikoagülan etkilerini artırabilir. Söz konusu risk altta yatan enfeksiyona, hastanın yaş ve genel durumuna bağlı olarak değişebilir dolayısıyla siprofloksasinin INR (uluslararası normalize edilmiş oran) artışına katkısını belirlemek güçtür. FLOTİC'in bir vitamin K antagonistiyle (ör. varfarin,

asenokumarol, fenprokumon ya da fluindion) birlikte uygulandığı sırada ya da bu uygulamadan hemen sonra INR sık sık izlenmelidir.

Duloksetin

Klinik çalışmalar duloksetinin fluvoksamin gibi güçlü CYP450 1A2 izoenzim inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımının, duloksetinin EAA ve C_{maks} değerlerinde artışa yol açabileceğini göstermiştir. Siprofloksasin ile olası bir etkileşime ait hiçbir klinik veri olmamasına rağmen, eş zamanlı kullanımda benzer etkiler beklenebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ropinirol

Klinik bir çalışmada, modere bir CYP450 1A2 izoenzim inhibitörü olan siprofloksasin ile ropinirolün eş zamanlı kullanımı ropinirolün C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %60 ve %84'lük artışa neden olunmuştur. FLOTİC ile eş zamanlı uygulandığı durumda ropinirolle ilişkili istenmeyen etkilerin izlenmesi ve uygun biçimde doz ayarlaması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Lidokain

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

Klozapin

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

Sildenafil

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

Agomelatin

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

Zolpidem

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

Oral antidiyabetik ilaçlar

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

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

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

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

FLOTİC gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Siprofloksasin anne sütüne geçmektedir. Olası artiküler hasar riskine bağlı olarak, FLOTİC'in 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 etkileri

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

siprofloksasin uygulamasından gelen veriler dikkate alınarak yapılmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mikotik süperenfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili

Seyrek: Lökopeni, anemi, nötropeni, lökositoz, trombositopeni, trombositemi

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem

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

Endokrin hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştahta azalma

Seyrek: Hiperglisemi, hipoglisemi (Bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Hipoglisemik koma (Bkz. Bölüm 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar*

Yaygın olmayan: Psikomotor hiperaktivite/ajitasyon

Seyrek: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu, anksiyete reaksiyonları, anormal rüyalar (kabus), depresyon (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı) (Bkz. Bölüm 4.4), halüsinasyon
Çok seyrek: Psikotik reaksiyonlar (intihar fikri/düşünceleri ve intihara teşebbüs veya intihar etme gibi kendine zarar verme davranışına varma olasılığı) (Bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Hipomani dahil mani

Sinir sistemi hastalıkları*
Yaygın olmayan: Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, tat bozuklukları
Seyrek: Parestezi (periferik paraljezi) ve disestezi, hipoestezi, tremor, nöbetler (status epileptikus dahil, bkz. Bölüm 4.4), vertigo
Çok seyrek: Migren, koordinasyon bozukluğu, yürüyüş bozukluğu, koku alma bozuklukları, intrakraniyal hipertansiyon ve psödotümör serebri
Bilinmiyor: Periferal nöropati, polinöropati (Bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları*
Seyrek: Görme bozuklukları (ör. diplopi)
Çok seyrek: Görsel renk bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları*
Seyrek: Kulak çınlaması, işitme kaybı, işitmede azalma

Kardiyak hastalıklar**
Seyrek: Taşikardi
Bilinmiyor: Ventriküler aritmi, torsades de pointes (ağırlıklı olarak QT uzaması için risk faktörleri olan hastalarda bildirilmiştir), EKG QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

Vasküler hastalıklar**
Seyrek: Vazodilatasyon, hipotansiyon, senkop
Çok seyrek: Vaskülit

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne (astımla ilgili durumlar dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare

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

Seyrek: Antibiyotik ilişkili kolit (çok seyrek hayatı tehdit edici) (Bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Transaminaz seviyelerinde artış, bilirubin artışı

Seyrek: Hepatik yetmezlik, kolestatik sarılık, hepatit

Çok seyrek: Karaciğer nekrozu (çok nadiren hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir) (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı, ürtiker

Seyrek: Işığa duyarlılık reaksiyonları (Bkz. Bölüm 4.4)

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

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

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Seyrek: Miyalji, artrit, kas tonusunda artış ve kramp

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü, tendinit, tendon rüptürü (çoğunlukla aşil tendonu) (Bkz. Bölüm 4.4), myastenia gravis şiddetlenmesi (Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal bozukluk

Seyrek: Renal yetmezlik, hematüri, kristalüri (Bkz. Bölüm 4.4), tübülointerstisyel nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

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

Yaygın olmayan: Asteni, ateş

Seyrek: Ödem, terleme (hiperhidrozis)

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Alkalen fosfataz düzeyinde artış

Seyrek: Amilaz artışı

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

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

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

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

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

	kolestatik sarılık, renal yetmezlik, ödem
Seyrek	Pansitopeni, kemik iliği depresyonu, anafilaktik şok, psikotik reaksiyonlar, migren, koku alma bozuklukları, işitme azalması, vaskülit, pankreatit, karaciğer nekrozu, peteşi, tendon yırtılması

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

12 g doz aşımının hafif toksisite semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir. 16 g'lik bir akut doz aşımının akut böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir.

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

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

Hemodiyaliz veya peritonal diyaliz ile sadece az miktarda (<%10) siprofloksasin uzaklaştırılabilir.

Doz aşımı durumunda, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. QT aralığında uzama ihtimalinden dolayı EKG izlemi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC Kodu**:** J01MA02

Etki mekanizması

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

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

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

Direnç mekanizması

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

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

inaktive eden direnç mekanizmaları siprofloksasine duyarlılığı etkileyebilir. Qnr geni tarafından kodlanmış plazmid aracılı direnç bildirilmiştir.

Antibakteriyel aktivite spektrumu

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

EUCAST önerileri

Mikroorganizmalar	**Duyarlı**	**Dirençli**
Enterobacteriaceae	Duyarlı ≤ 0,25 mg/L	Dirençli > 0,5 mg/L
Salmonella spp.	Duyarlı ≤ 0,06 mg/L	Dirençli > 0,06 mg/L
Pseudomonas spp.	Duyarlı ≤ 0,5 mg/L	Dirençli > 0,5 mg/L
Acinetobacter spp.	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
Staphylococcus spp.[1]	Duyarlı ≤ 1 mg/L	Dirençli > 1 mg/L
Haemophilus influenzae	Duyarlı ≤ 0,06 mg/L	Dirençli > 0,06 mg/L
Moraxella catarrhalis	Duyarlı ≤ 0,125 mg/L	Dirençli > 0,125 mg/L
Neisseria gonorrhoeae	Duyarlı ≤ 0,03 mg/L	Dirençli > 0,06 mg/L
Neisseria meningitidis	Duyarlı ≤ 0,03 mg/L	Dirençli > 0,03 mg/L
Türlerle ilgili olmayan kırılma noktaları *	Duyarlı ≤ 0,25 mg/L	Dirençli > 0,5 mg/L

[1] *Staphylococcus* spp. – yüksek dozda tedaviyle ilişkili siprofloksasin için kırılma noktası

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

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

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

YAYGIN DUYARLI TÜRLER
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Bacillus anthracis* (1)
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Aeromonas* spp. *Brucella* spp. *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** *Legionella* spp. *Moraxella catarrhalis** *Neisseria meningitidis* *Pasteurella* spp. *Salmonella* spp.* *Shigella* spp. * *Vibrio* spp. *Yersinia pestis*
Anaerobik mikroorganizmalar *Mobiluncus*
Diğer mikroorganizmalar *Chlamydia trachomatis* (β) *Chlamydia pneumoniae* (β) *Mycoplasma hominis* (β) *Mycoplasma pneumoniae* (β)
EDİNİLMİŞ DİRENCİN SORUN OLABİLECEĞİ TÜRLER
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Enterococcus faecalis* (β) *Staphylococcus* spp. *(2)

Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Acinetobacter baumannii+* *Burkholderia cepacia +** *Campylobacter* spp.+* *Citrobacter freundii** *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae ** *Escherichia coli** *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii** *Neisseria gonorrhoeae** *Proteus mirabilis** *Proteus vulgaris** *Providencia* spp. *Pseudomonas aeruginosa** *Pseudomonas fluorescens* *Serratia marcescens**
Anaerobik mikroorganizmalar *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium acne*
DOĞAL DİRENÇLİ ORGANİZMALAR
Aerobik Gram-pozitif mikroorganizmalar *Actinomyces* *Enteroccus faecium* *Listeria monocytogenes*
Aerobik Gram-negatif mikroorganizmalar *Stenotrophomonas maltophilia*
Anaerobik mikroorganizmalar Yukarıda listelenenler dışında
Diğer mikroorganizmalar

Mycoplasma genitalium *Ureaplasma urealitycum*
* Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı izolatlar için klinik etkililik gösterilmiştir. + Bir veya daha fazla AB ülkesinde direnç oranı ≥%50. (β) Edinilmiş direnç mekanizmasının yokluğunda doğal orta duyarlılık. (1) *Bacillus anthracis* sporlarının inhalasyonuna bağlı deneysel hayvan enfeksiyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir; bu çalışmalarda maruziyetten kısa süre sonra başlanan antibiyotiklerin, tedavi infektif doz altında organizmadaki sporların sayısını düşürmek amacıyla yapılmışsa hastalığın meydana gelmesini önlediği ortaya çıkmıştır. İnsanlarda önerilen kullanımı esas olarak *in vitro* duyarlılığa ve sınırlı insan verileri ile birlikte deneysel hayvan verilerine dayanmaktadır. Yetişkinlerde 500 mg dozda günde iki oral siprofloksasin ile iki aylık tedavi süresi insanlarda şarbon enfeksiyonunun önlenmesi için etkili doz olarak kabul edilmiştir. Tedaviyi uygulayan doktor şarbon tedavisi bakımından ulusal ve/veya uluslararası konsensüs belgelerine başvurmalıdır. (2) Metisiline dirençli *S. aureus* çok yaygın olarak florokinolonlara karşı direnç gösterir. Metisiline direnç oranı tüm stafilokok türleri arasında yaklaşık % 20 ila % 50'dir ve genellikle nozokomiyal izolatlarda daha yüksektir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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

200 mg siprofloksasin 60 dakika İ.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 İ.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 İ.V. infüzyonu ile bulunan C_{maks} değeri, 750 mg oral dozun C_{maks} değerine benzemektedir.
Her 8 saatte bir 400 mg siprofloksasin 60 dakika İ.V. infüzyon ile her 12 saatte bir 750 mg oral siprofloksasin konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) açısından biyoeşdeğerdir.

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

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

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

Siprofloksasin atılımı (Dozun % oranı)
İntravenöz uygulama

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

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler sınırlıdır.

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

Ciddi septisemisi olan 10 çocuktan, 1 yaşından küçük olanlarda 10 mg/kg doz seviyesinde 1 saatlik infüzyonu takiben C_{maks} değeri 6,1 mg/L (aralık 4,6-8,3 mg/L); 1 ila 5 yaş arasındaki çocuklarda ise C_{maks} 7,2 mg/L (aralık 4,7-11,8 mg/L) bulunmuştur. EAA değerleri ilgili yaş gruplarında sırasıyla 17,4 mg*saat/L (aralık 11,8-32 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 pediyatrik hastaların popülasyon farmakokinetik analizleri esas alındığında, çocuklardaki tahmini ortalama yarı ömrü yaklaşık 4-5 saat ve oral süspansiyonun biyoyararlanımı ise %50 ila %80'dir.

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

Siprofloksasin infüzyonluk çözelti (%0,9 NaCl) içeren serum fizyolojik, ringer çözeltisi, ringer laktat çözeltisi, %5 ve %10 glukoz çözeltisi, %10 fruktoz çözeltisi, %0,225 veya %0,45 NaCl içeren %5 glukoz çözeltisi ile geçimlidir. Belirtilen infüzyon çözeltileri ile karıştırıldığında, mikrobiyolojik açıdan ve ışık duyarlılığı açısından karıştırıldıktan sonra kısa süre içinde uygulanmalıdır.

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

Çözeltinin pH değerinde fiziksel veya kimyasal olarak stabil olmayan tüm infüzyon çözeltileri/tedavi edici ürünlerle (örneğin penisilinler, heparin çözeltileri), özellikle alkali bir pH değerine ayarlanmış çözeltilerle kombinasyonunda geçimsizlik görülebilir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklıklarında ve ambalajında saklayınız.

Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız.

Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FLOTİC, 100 ml kapasiteli, 100 ml çözelti içeren tip II renksiz cam flakonlarda kullanıma sunulmaktadır.

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

İmhası için özel bir gereklilik yoktur.

Kullanıma hazırlama

FLOTİC, kullanımdan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Berrak değilse kullanılmamalıdır.
Siprofloksasin intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. Çocuklar için infüzyon süresi 60 dakikadır. Yetişkin hastalarda infüzyon süresi 400 mg siprofloksasin için 60 dakika ve 200 mg siprofloksasin için 30 dakikadır.
Geniş bir vene yavaş infüzyon hastanın rahatsızlığını minimize eder ve venöz irritasyon riskini azaltır.
İnfüzyon çözeltisi direkt 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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş
Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak
42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134
Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

234/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 19.09.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: