

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

- ROFLOXAN da 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 gözleendiği hastalarda ROFLOXAN kullanımı derhal bırakılmalı ve florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFLOXAN 200 mg / 100 ml IV infüzyon için çözelti içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 ml infüzyon çözeltisi;

200 mg ofloksasin'e eşdeğer 220 mg ofloksasin hidroklorür içerir.

İnfüzyon çözeltisinin 1 ml'sinde 2 mg ofloksasin bulunur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 900 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon çözeltisi

4. KLİNİK ÖZELLİKLER**4.1. Terapötik endikasyonlar**

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.

ROFLOXAN, ofloksasine duyarlı mikroorganizmalardan ileri gelen aşağıdaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır:

- *Heamophilus influenzae*, diğer gram-negatif bakteriler veya multi-rezistan patojenler ile *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu akut, kronik veya tekrarlayıcı alt solunum yolu enfeksiyonları (bronşit).
- Pnömoniler; özellikle de *Escherichia coli*, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella veya Stafilokokların neden olduğu pnömoniler. Ayakta tedavi gören hastalarda pnömoniden sorumlu en sık patojenler pnömokoklar olduğundan, ROFLOXAN bu hastalarda ilk tedavi seçeneği değildir.
- Kulak, burun, boğaz enfeksiyonları; *Stafilokokların* ve özellikle de *Pseudomonas* içeren gram-negatif patojenlerin neden olduğu kronik ve tekrarlayıcı kulak, burun ve boğaz enfeksiyonları. Ancak ROFLOXAN beta-hemolitik streptokokların neden olduğu akut tonsillit tedavisinde genellikle endike değildir (Bkz. Bölüm 4.2).
- Yumuşak doku ve cilt enfeksiyonları
- Kemik ve eklemlerin enfeksiyonları
- Bakteriyel enteritler ve küçük pelvisdeki enfeksiyonlar dahil olmak üzere karın boşluğunun ve safra yollarının enfeksiyonları

- Böbrek, idrar yolları, üretral, prostatik ve genital organların enfeksiyonları, gonore
- Septisemi
- Enfeksiyonlara direncin belirgin olarak azaldığı hastalarda (örneğin nütropenik durumlarda), ofloksasine duyarlı patojenlere bağlı enfeksiyonların önlenmesi (enfeksiyon profilaksisi, barsağın selektif dekontaminasyonunu da içerir).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ROFLOXAN yavaş intravenöz infüzyona mahsustur, günde bir veya iki kez uygulanır. İnfüzyon süresi 200 mg ofloksasin için en az 30 dakikadır. Bu, ofloksasin kan basıncında azalmaya yol açabilen ilaçlarla ya da barbitürat içeren anestetiklerle eşzamanlı olarak kullanıldığında özellikle önemlidir.

Dozaj, enfeksiyonun tipine, şiddetine ve olası etken patojenin duyarlılığına bağlı olarak ayarlanır. Hastanın durumuna bağlı olarak, başlangıçtaki iv uygulamadan birkaç gün sonra oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ROFLOXAN'ın aşağıda belirtilen dozlarda uygulanması önerilir:

Normal böbrek fonksiyonu olan erişkinlerde dozaj (Kreatinin klirensi > 50 ml/dakika)

ENDİKASYONLAR	BİRİM DOZ mg	24 saatte DOZ SAYISI	Dozlar arasındaki ARALIK* saat	GÜNLÜK DOZ** mg
Duyarlı organizmalarla enfeksiyonlar	200	2	12	400

* 400 mg üzerindeki günlük dozlar iki ayrı doza bölünmeli ve yaklaşık olarak eşit aralıklarla verilmelidir.

**Şiddetli enfeksiyonların tedavisi için ya da aşırı kilolu hastalarda doz 600 mg'a çıkarılabilir.

Tedavinin süresi:

Tedavinin süresi hastalığın seyrine bağlıdır. Genel olarak bütün antibiyotik tedavilerinde olduğu gibi, ROFLOXAN kullanımı hastanın ateşi düştükten ve bakteriyal eradikasyon elde edildiğine dair kanıt sağlandıktan sonra, en az 48-72 saat daha sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:

ROFLOXAN infüzyon çözeltisi, sadece yavaş intravenöz infüzyon ile uygulanır. Uygulama günde tek doz veya günde iki kez yapılabilir. İnfüzyon süresi 200 mg ROFLOXAN çözeltisi için 30 dakika olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Bu, ofloksasin kan basıncında azalmaya yol açabilen ilaçlarla ya da barbitürat içeren anestetiklerle eşzamanlı olarak kullanıldığında özellikle önemlidir.

Hastanın durumuna bağlı olarak, birkaç gün içinde aynı dozajla, başlangıçtaki intravenöz uygulamadan oral uygulamaya geçilmesi mümkün olabilmektedir.

Septik komplikasyonlardan sakınmak için, flakonlar açıldıktan sonra vakit geçirilmeden kullanılmalıdır.

ROFLOXAN infüzyon çözeltisi, geçimliliği kesinlikle bilinmeyen infüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalı ve kural olarak ayrı bir şekilde uygulanmalıdır. Ofloksasin infüzyon çözeltisinin izotonik sodyum klorür solüsyonu, Ringer solüsyonu ve % 5 dekstroz solüsyonu ile geçimli olduğu kanıtlanmıştır.

ROFLOXAN infüzyon çözeltisi heparin solüsyonlarıyla geçimsizdir.

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

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda aşağıdaki dozlar önerilir:

KREATİNİN KLİRENSİ	BİRİM DOZ mg*	24 saatte DOZ SAYISI	Dozlar arasındaki ARALIK (saat)
50-20 ml/dakika	100-200	1	24
< 20 ml/dakika** veya hemodiyaliz veya periton diyalizi	100	1	24
	200	1	48

*Endikasyon veya doz aralığına göre.

**Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ya da diyaliz hastalarında ofloksasinin serum konsantrasyonu izlenmelidir.

Kreatinin klirensi ölçülemediğinde, aşağıda verilen erişkinler için Cockcroft formülü kullanılarak serum kreatinin düzeyine göre tahmin edilmelidir.

$$\text{Erkekler: } \text{ClCr (ml/dakika)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş (yıl olarak)})}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}}$$

veya

$$\text{ClCr (ml/dakika)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)} \times (140 - \text{yaş (yıl olarak)})}{0.814 \times \text{serum kreatinin (}\mu\text{mol/l)}}$$

$$\text{Kadınlar: } \text{ClCr (ml/dakika)} = 0.85 \times (\text{yukarıdaki değer})$$

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ofloksasinin eliminasyonu azalmış olabilir (örn; asitli karaciğer sirozu). Bu nedenle günlük maksimum doz 400 mg'ı aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

ROFLOXAN çocuklarda ve büyümesi devam eden ergenlerde kontrendikedir.(Bkz. Bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon

Tek başına yaş faktörü ofloksasinin dozajının ayarlanmasını gerekli kılmaz. Ancak yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarına özel dikkat gösterilmeli ve buna uygun olarak doz ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4, QT aralığının uzaması).

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıda belirtilen durumlarda ROFLOXAN (ofloksasin) kullanılmamalıdır:

- Ofloksasine, diğer kinolonlara veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Epilepsisi olan hastalarda
- Serebral travmalar, santral sinir sisteminde iltihabi lezyonlar veya felç gibi konvülsiyon eşliğini düşüren rahatsızlıklar ve daha önceden mevcut olan santral sinir sistemi lezyonları bulunan hastalarda
- Florokinolon kullanımına bağlı geliştiği bilinen tendon rahatsızlığı öyküsü olan hastalarda

- Çocuklar ve büyümesi devam eden ergenlerde*
- Hamilelik sırasında*
- Emziren kadınlarda

*Hayvan deneylerinden varılan hüküm gereği, büyüyen organizmada büyüme-plağı kıkırdağına zarar verme riski bulunması bütünüyle göz ardı edilemez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

ROFLOXAN dahil 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) aralji, 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 ROFLOXAN'a 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 ROFLOXAN derhal kesilmelidir. Ayrıca, florokinolonlarla bağlantılı olarak bu ciddi advers reaksiyonlardan herhangi birini yaşayan hastalarda ROFLOXAN dahil florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Ofloksasin, pnömokok ya da mikoplazmaların neden olduğu pnömoniler ya da beta hemolitik streptokokların neden olduğu angina tonsillaris için ilk tercih edilecek ilaç değildir.

Florokinolonların ilk uygulamalarında aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. İlk uygulamadan sonra bile anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar hayati tehlikeye yol açabilecek

şoka kadar ilerleyebilir. Böyle durumlarda ofloksasin kullanımı durdurulmalı ve uygun tedaviye (şok tedavisi gibi) başlanmalıdır.

Tendinit

Kinolonlarla nadiren tendinit meydana gelebilir. En çok aşil tendonunu etkiler ve tendon rüptürüne yol açabilir. Yaşlı hastalar tendinite daha yatkındır. Tendon rüptürü riski kortikosteroidlerin birlikte uygulanmasıyla artabilir. Eğer tendinitten kuşkulanırsa, ROFLOXAN tedavisi hemen durdurulmalıdır. Etkilenmiş tendon için uygun tedaviye (örn. immobilizasyon) başlanmalıdır.

Clostridium difficile ile ilişkili hastalık

Ofloksasin tedavisi sırasında veya sonrasında şiddetli, inatçı ve/veya kanlı diyare görülürse, bu *Clostridium difficile* ile ilişkili hastalığın belirtisi olabilir. Eğer psödomembranöz enterokolitten şüpheleniliyorsa, ROFLOXAN tedavisi derhal kesilmeli ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır (örn. oral vankomisin, oral teikoplanin veya metronidazol). Peristaltik hareketleri inhibe eden ilaçlar, bu gibi durumlarda kullanılmamalıdır.

Konvülsiyona (nöbetlere) eğilimli hastalar

Diğer kinolonlarda olduğu gibi, ofloksasin de nöbetlere yatkın hastalarda son derece dikkatle kullanılmalıdır. Bu tip hastalar daha önceden merkezi sinir sistemi lezyonları bulunan, fenbufen ve benzeri non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla ya da serebral nöbet eşiğini düşüren teofilin gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavi alan hastalar olabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Ofloksasin temel olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda ROFLOXAN dozunun ayarlanması gerekir (Bkz. Bölüm 4.2).

Işığa karşı duyarlılık gelişmesinin (Fotosensitizasyon) önlenmesi

Ofloksasine bağlı fotosensitizasyon riski nedeniyle, hastaların tedavi süresince kuvvetli güneş ışığına çıkmamaları veya solaryum gibi yapay ultraviyole ışınlarına maruz kalmamaları önerilir.

İkincil enfeksiyon

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, ofloksasin uygulaması özellikle uzun süreliyse, dirençli mikroorganizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Bu nedenle hastanın durumu düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Sekonder bir enfeksiyon ortaya çıkarsa, uygun önlemler alınmalıdır.

QT aralığında uzama

Florokinolon kullanan hastalarda çok nadiren QT aralığında uzama olguları bildirilmiştir. Ofloksasin de dahil olmak üzere, florokinolonlar kullanılırken aşağıdaki gibi QT aralığının uzaması açısından risk faktörleri bulunan hastalarda dikkatli olunması gerekir:

- Yaşlılar
- Düzeltilmemiş elektrolit dengesizliği (örn. hipokalemi, hipomagnezemi)
- Konjenital uzun QT sendromu
- Kalp hastalıkları (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, bradikardi)
- QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların birlikte kullanılması (örn. Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler, antipsikotikler)

Yaşlılar ve kadınlar QT aralığını uzatan ilaçlara daha duyarlıdır. Bu hasta gruplarında ofloksasin dahil olmak üzere florokinolon kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Aort anevrizması ve diseksiyonu

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.

Psikotik bozukluk hikayesi olan hastalar

Florokinolon alan hastalarda psikotik reaksiyonlar raporlanmıştır. Bazı vakalarda; tek dozun ardından intihara eğilim dahil intihar düşüncesi veya kendine zarar verici davranışlar gözlemlenmiştir. Bu gibi durumlarda ofloksasin hemen bırakılmalı ve uygun önlemler alınmalıdır. Psikotik bozukluk hikayesi veya psikiyatrik hastalığı olan hastalarda ofloksasin dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalar

Karaciğer hasarı oluşabileceğinden karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda ofloksasin dikkatli kullanılmalıdır. Florokinolonlarla karaciğer problemlerine (ölümcül vakalar dahil) sebep olan fulminan hepatit bildirilmiştir. Hastalara tedaviyi bırakmaları ve ortaya çıkan anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı veya gergin karın gibi karaciğer hastalığı belirtileri için doktorla iletişime geçmeleri tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hipoglisemi

Diğer tüm kinolonlarla olduğu gibi, genellikle oral hipoglisemik ajan (örn. glibenklamid) veya insülin ile tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi görüldüğü bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda kan glukozunun dikkatle takip edilmesi tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Periferik nöropati

Ofloksasin de dâhil olmak üzere florokinolon kullanan hastalarda, başlangıcı hızlı olabilen duysal veya duysal-motor periferik nöropati bildirilmiştir. Eğer hasta nöropati semptomları yaşarsa, ofloksasin kullanımına son verilmesi gerekir. Bu muhtemel geri dönüşümsüz bozuklukların gelişmesi riskini minimize edecektir (Bkz. Bölüm 4.8).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar

Latent veya teşhis edilmiş glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunan hastalar kinolonlarla tedavi edildiğinde hemolitik reaksiyonlara eğilimi artabilir, bu yüzden ofloksasin bu tip

hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Myasthenia Gravis'in şiddetlenmesi:

Florokinolonlar nöromusküler blokaj aktivitesine sahiptirler ve myasthenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğünü şiddetlendirebilirler. Florokinolon kullanan myasthenia gravisli hastalarda, ventilatör destek ihtiyacı ve ölümü kapsayan post marketing ciddi advers olaylar florokinolonla ilişkilendirilmiştir. Öyküsünde myasthenia gravis bulunan hastalar florokinolon kullanımından kaçınılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 900 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

ROFLOXAN 2 mg / ml İ.V. infüzyon çözeltisi hipotansif etkisi olan ilaçlarla veya barbitürat içeren anesteziklerle birlikte kullanıldığı zaman kan basıncında ani bir düşme olabilir. Böyle durumlarda kardiyovasküler fonksiyonlar kontrol edilmelidir.

Teofilin, fenbufen veya benzeri diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Bir klinik araştırmada ofloksasinin teofilin ile farmakokinetik etkileşimi saptanmamıştır. Ancak kinolonlar teofilin, nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar ya da nöbet eşiğini düşüren diğer ajanlarla aynı zamanda verildiğinde, serebral konvülsiyon eşiğinde belirgin bir düşüş görülebilir. Konvülsiyon nöbeti olması durumunda ofloksasin kullanımı durdurulmalıdır.

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar

Ofloksasin, diğer florokinolonlarda olduğu gibi, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları (örneğin Sınıf IA ve III antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, makrolidler) alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4, QT aralığının uzaması).

K vitamini antagonistleri

Kinolonlarla tedavi edilen hastalarda kumarin türevlerinin etkisinin artabileceği ihtimali nedeniyle, K vitamini antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda koagülasyon testlerinin yakından

takibi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Glibenklamid

Ofloksasin ile birlikte uygulanan glibenklamidin serum konsantrasyonları hafifçe yükselir; ofloksasin ile birlikte glibenklamid kullanan hastalar daha yakından takip edilmelidir.

Probenesid, simetidin, furosemid ya da metotreksat

Özellikle yüksek dozla tedavide kinolonlar gibi renal tübüler sekresyona uğrayan diğer ilaçlarla (probenesid, simetidin, furosemid ya da metotreksat gibi) birlikte uygulandığında, birlikte uygulanan ilaçların itrahında bir bozulma ve serum düzeylerinde bir artış olabileceği dikkate alınmalıdır.

ROFLOXAN tedavisi sırasında idrarda opiatların ya da porfirinlerin tayini yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Opiatların ya da porfirinlerin pozitif sonuçlarının daha spesifik metotlarla teyit edilmesi gerekebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Ofloksasinin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya/doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 4.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İnsanlarla ilgili verilerin yeterli olmaması ve florokinolonlarla yapılan deneysel çalışmalarda büyüyen organizmalarda ağırlık taşıyan kıkırdağa zarar verme riskinin gösterilmesi nedeniyle, ROFLOXAN infüzyon çözeltisi gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Ofloksasin anne sütü ile atılmaktadır. Bebeğe yönelik riskten dolayı ya emzirme ya da annenin tedavisi durdurulmalıdır. ROFLOXAN emzirme döneminde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Ofloksasinin fertilite ya da perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi yoktur ve teratojenik değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ROFLOXAN kullanımı, hastanın konsantrasyon ve tepki verme yeteneğini bozabilecek sersemlik/baş dönmesi, görme bozuklukları, uyuklama gibi bazı istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Araç ve makine kullanımı gibi özel dikkat isteyen durumlarda bu yeteneklerdeki azalma bir risk teşkil edebilir. ROFLOXAN kullanırken bu gibi yan etkiler yaşayan hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen bilgiler klinik araştırmalardan ve yoğun pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen verileri temel almaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde sunulan istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonları, patojen direnci

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi, hemolitik anemi, lökopeni, eozinofili, trombositopeni

Bilinmiyor: Agranülositoz, pansitopeni, kemik iliği yetmezliği

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anafilaksi benzeri reaksiyon, anjiyoödem

Çok seyrek: Anafilaktik şok, anafilaksi benzeri şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Hipoglisemik ajanlarla tedavi gören diyabetli hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi, hipoglisemik koma

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Ajitasyon, uyku bozuklukları, insomnia

Seyrek: Psikotik bozukluk (örn. halüsinasyonla birlikte), anksiyete, konfüzyon durumu, kabus görme, depresyon

Bilinmiyor: İntihar düşünceleri ve intihar girişimi de dahil, kendine zarar verici davranışlarla birlikte psikotik bozukluk, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik, baş ağrısı

Seyrek: Uyuklama hali, parestezi, disgeuzi, parosmi

Çok seyrek: Duyusal ve duyusal-motor periferik nöropati, konvülsiyon, ekstrapiramidal semptomlar veya diğer kas koordinasyon bozuklukları

Bilinmiyor: Titreme, diskinezi, agüzi, senkop

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Gözde tahriş

Seyrek: Görme yeteneğinde bozulma

Bilinmiyor: Üveit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Çok seyrek: İşitme yeteneğinde bozulma (tinnitus gibi), işitme kaybı

Bilinmiyor: İşitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi

Bilinmiyor: Ventriküler aritmiler, torsades de pointes (ağırlıklı olarak QT uzaması riski altındaki hastalar rapor edildi), elektrokardiyogramda ~~Elektrokardiyogramda~~ QT aralığının uzaması (Bkz. Bölüm 4.4, QT aralığı uzaması ve Bölüm 4.9)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Flebit

Seyrek: Hipotansiyon

Bilinmiyor: Ofloksasin infüzyonu sırasında taşikardi ve hipotansiyon oluşabilir. Kan basıncında böyle bir düşüş, çok nadir durumlarda, ciddi olabilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Öksürük, nazofarenjit

Seyrek: Dispne, bronkospazm

Bilinmiyor: Alerjik pnömoni, şiddetli dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Karın ağrısı diyare, bulantı, kusma

Seyrek: Enterokolit–izole olgularda hemorajik olabilir

Çok seyrek: Psödomembranöz kolit, kolestatik sarılık

Bilinmiyor: Dispepsi, midede gaz toplanması, kabızlık, pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış (ALT/AST, LDH ve/veya alkalın fosfataz) ve/veya kanda bilürubin artışı

Çok seyrek: Kolestatik sarılık, hepatit

Bilinmiyor: Ağır şiddette olabilen sarılık akut karaciğer vakaları dahil olmak üzere şiddetli karaciğer yaralanması, bazen ölümcül, ofloksasin ile birlikte rapor edilen, başta altta yatan karaciğer bozuklukları olan hastalar (Bkz. Bölüm 4.4),

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, kızarıklık

Seyrek: Ürtiker, sıcak basması, hiperhidroz, püstüler döküntü

Çok seyrek: Eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonu, ilaç döküntüsü, vasküler purpura, çok sıradışı olgularda deri nekrozuna kadar gidebilen vaskulit

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu akut genelleşmiş döküntülü püstüloz, ilaç döküntüsü, stomatit, ekfoliyatif dermatit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Seyrek: Tendinit

Çok seyrek: Artralji, miyalji tendon ruptürü (Aşil tendonunda gelişebilir) Bu istenmeyen etki tedaviye başlanmasından itibaren 48 saat içinde gelişebilir ve iki taraflı olabilir.

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz/miyopati, kas zayıflığı, kas yırtılması, kas kopması, bağ kopması, artrit, Myasthenia gravis şiddetlenmesi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Kan kreatinin düzeyinin artması

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Akut interstisyel nefrit

Konjenital ve kalımsal/genetik hastalıklar

Bilinmiyor: Porfiri hastalığı bulunanlarda porfiri atakları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: İnfüzyon bölgesinde reaksiyon (ağrı, kızarıklık)

Arařtırmalar

Ofloksasin, *Mycobacterium tuberculosis* üremesini inhibe edebilir ve dolayısıyla tüberkülozun bakteriyolojik tanısında yalancı negatif sonuçlar verebilir.

ROFLOXAN tedavisi sırasında idrarda opiatların ya da porfirinlerin tayini yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Opiatların ya da porfirinlerin pozitif sonuçlarının daha spesifik metodlarla teyit edilmesi gerekebilir.

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

Akut doz aşımında beklenen en önemli belirtiler konfüzyon, baş dönmesi, bilinç bozukluğu ve nöbetler gibi merkezi sinir sistemi semptomları ile bulantı ve mukoza erozyonları gibi gastrointestinal reaksiyonlardır.

Doz aşımı halinde semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kinolon antibakteriyeller, florokinolonlar

ATC kodu: J01MA01

Ofloksasin florokinolon sınıfından sentetik bir antibakteriyel ilaçtır.

Etki mekanizması:

Kinolonların birincil etki mekanizması, bakteriyel DNA girazın spesifik inhibisyonudur. Bu

enzim DNA replikasyonu, transkripsiyonu, onarım ve rekombinasyonu için gereklidir. Bu enzimin inhibisyonu bakteri DNA'sının genişmesi ve destabilizasyonuna ve böylece hücre ölümüne yol açar.

Ofloksasin dahil olmak üzere belirli bazı kinolonların, bakteri hücreleri üzerinde RNA'ya bağımlı olmayan ikinci bir etkisinin olduğu ve bunun bakterisidal etkililiği arttırdığı düşünülmektedir. Bu ikinci etkinin niteliği henüz netleştirilmemiştir.

Antibakteriyel spektrumu:

Aşağıda belirtilen bakterilerin duyarlı oldukları kabul edilebilir:

Staphylococcus aureus (metisiline duyarlı), *Branhamella catarrhalis*, *Brucella spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter jejuni* Citrobacter, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella morgani*, *Mycoplasma hominis*, *Enterobacter*, *Proteus* (indol pozitif), *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella*.

Aşağıdaki bakteriler kısmen duyarlıdır:

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, anaerobik Gram pozitif koklar, *Bacteroides fragilis*, *Chlamydia psittaci*, *Gardenerella vaginalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*

Aşağıdaki bakteriler dirençlidir:

Acinetobacter baumannii, Enterokoklar, *Listeria monocytogenes*, metisiline dirençli stafilokoklar, *Nocardia*, *Clostridium difficile*.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Parenteral infüzyondan sonra ofloksasinin farmakokinetiği oral doz uygulamasından sonra gözlenenle son derece benzerdir.

Dağılım:

İnfüzyonun bitiminin ardından 5 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonu oluşur. Oral uygulamadan sonra görünür dağılım hacmi 120 litredir. Plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık %25 oranındadır.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon % 5'in altındadır.

Eliminasyon:

Atılım esas olarak böbrek yoluyla gerçekleşir. İdrarda bulunan iki ana metaboliti N-desmetil-ofloksasin ve ofloksasin N-oksittir (uygulanan dozun %80-90'ı değişmemiş olarak idrarla atılır). Safrada ofloksasin, glukuronat konjugatı olarak bulunur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Serum eliminasyon yarılanma ömrü 6–7 saattir ve doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Serum yarılanma ömrü uzar ve toplam klirens ve renal klirens, kreatinin klirensi ile ilişkili olarak azalır.

Tablo 1: Normal erişkinlerde ve risk altındaki hastalarda farmakokinetik

	Sağlıklı	Böbrek bozukluğu	Yaşlılar	Sağlıklı (İ.V.)
Doz	200	200	200	200
Uygulama yolu	oral	oral	oral	İ.V.
süresi (saat)				0.5

Emilim				
Biyoyararlanım	100			100
T _{maks}	0.8 – 1.0	1.0 – 2.0	2.0	0.5
C _{maks}	2.6	2.0 – 3.5	3.60	5.0
T _{1/2}	5.7 – 7.0	Kreatinin klirensi ile ilişkili	13.3	5.0
Dağılım				
Hacim				2.4
Proteine bağlanma				
Tip	albümin			albümin
%	25			25
Metabolizma				
Karaciğer	5			
Böbrek				
Diğer dokular (%)				
Metabolitler				
M1	%3.5	N-desmetilofloksasin		3.2
M2		N-ofloksasin oksit		1.1
M3				
Biyolojik sıvılar	Değişmemiş ürün			Değişmemiş ürün
İdrar				
Safra	Glokuronik asitle konjuge türev			
Diğer				
Atılım				
İdrar	85 – 90			80
Dışkı	5			

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Ofloksasinin oral uygulamasından sonra LD₅₀ değerleri yaklaşık olarak farede 5000 mg/kg ve sıçanda 3590 mg/kg'dan fazlaydı ve maymunda 500 ile 1000 mg/kg arasındadır.

Ofloksasinin IV uygulamasından sonra LD₅₀ değerleri yaklaşık olarak farede 210 mg/kg ve sıçanda 270 mg/kg'dır.

Subakut ve kronik toksisite:

Oral uygulanan ofloksasinin subakut toksisite testinde, maymundaki hiçbir sistemik toksisite belirtisi olmaksızın günlük 60 mg/kg'lık dozları tolere etmiştir. Günlük 180 mg/kg dozunda, 6 hayvanın 2'sinde diyare gelişmiş ve daha sonra ölmüşlerdir.

Köpekler için günlük 200 mg/kg ofloksasin uygulaması barsak kanalında değişiklikler ve karaciğer ve böbrek harabiyeti ile sonuçlanmıştır. Köpeklerde eklem kıkırdığında yaşla ve dozla bağımlı dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir. Erişkin köpeklerin 14 gün süreyle günlük 40 ve 80 mg/kg ofloksasin ile tedavileri kıkırdakta herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Günlük 50 ve 200 mg/kg dozları verilen 7 aylık köpeklerde dejeneratif eklem değişiklikleri gelişirken, 3-4 aylık köpeklerde günlük 20 mg/kg dozlarından sonra kıkırdak lezyonları görülmüştür; günlük 12.5 mg/kg dozları verilen genç köpeklerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Ofloksasin IV günlük 200 mg/kg uygulamasından sonra sıçanlarda konvülsif nöbetler gelişmiş, ancak 20 ve 63 mg/kg uygulamadan sonra ise gelişmemiştir. Genç hayvanların testislerinde dozdan bağımsız morfolojik değişiklikler gelişmiştir. Ancak erişkin sıçanlarda testiküler morfoloji bir anlamlılık taşımamaktaydı.

Köpekler için günlük IV 4 mg/kg'ı klinik semptom olmaksızın tolere etmiştir. Günlük 10 ve 25 mg/kg'dan sonra enjeksiyon sonrası erken dönemde görülebilen mukozada kızarma ve histamin salıverilmesini gösteren baş bölgesindeki deride şişkinlik olmuştur. Bu, köpeklerdeki tipik bir fenomendir. Organlarda patolojik değişiklikler yoktu ve özellikle eklem ve testis değişiklikleri bulunmuyordu.

Sıçanlara ofloksasinin oral olarak uygulandığı kronik toksisite çalışmalarında, günlük 270 mg/kg dozunda serum alkali fosfataz ve SGOT düzeyinde artışlar ve kıkırdakta morfolojik değişiklikler olmuştur. 90 mg/kg gibi günlük düşük doz düzeylerinde osteokondroza benzer değişiklikler görülmüştür. Günlük 10 ve 30 mg/kg dozları verilen sıçanlarda histolojik olarak kanıtlanabilir bir organ harabiyeti görülmemiştir.

Maymunlar için günlük 90 mg/kg oral ofloksasin dozunu 90 gün ve 40 mg/kg dozunu 1 yıl tolere

etmişlerdir. Ancak izole vakalarda diyare ortaya çıkmıştır.

Spesifik çalışmalarda ofloksasin ototoksisite ya da nefrotoksisite göstermemiştir. Kataraktojenik ya da ko-kataraktojenik etkilere ait belirtiler de bulunmamıştır.

Üremeyle ilgili toksisite

Ofloksasinin fertilitate ya da perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi yoktur ve teratojenik değildir.

Mutajenisite

Genetik ve kromozomal mutasyonun uyarılması konusundaki birçok *in vitro* ve *in vivo* testin sonucu negatiftir.

Teratojenisite

Ofloksasinin fertilitate ya da perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi yoktur ve teratojenik değildir.

Karsinojenisite

Karsinojeniteye ait uzun dönem hayvan deneyleri yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Derişik hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

ROFLOXAN infüzyon çözeltisi, çökelme riski nedeniyle heparin ile aynı infüzyon çözeltisi içinde uygulanmamalıdır.

ROFLOXAN infüzyon çözeltisi geçimliliği kesinlikle bilinmeyen infüzyon çözeltileri ile

kariştırılmamalı ve kural olarak ayrı bir şekilde uygulanmalıdır. İzotonik sodyum klorür, Ringer solüsyonu ve %5 dekstroz çözeltilisi ile geçimlidir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

Mikrobiyolojik önlem açısından infüzyon çözeltilisinin derhal kullanılması gerekir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan koruyarak saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız. İnfüzyon flakonu açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriđi

Kutuda gri renkli bromobütıl kauçuk tıpa üzerinde, şeffaf Alu-PP flip-off kapak ile kapatılmış, renksiz, 100 ml'lik tip II cam flakon, 1 adet.

Bir řiře içinde 100 ml infüzyon çözeltilisi bulunur.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015/706

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ