

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää siprofloksasiinivetysulfaattia vastaten 2 mg siprofloksasiinia.

100 ml liuosta sisältää 200 mg siprofloksasiinia.

200 ml liuosta sisältää 400 mg siprofloksasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

Liuoksen pH: 4,0–4,9

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava olemassa oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

Lisäksi on otettava huomioon antibakteeristen lääkevalmisteiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
 - o keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe
 - o kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
 - o pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Akuutti pyelonefriitti
- Bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- Lisäkives-kivestulehdus, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Sisäsyntyntulehdus, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset.

Kun tiedetään tai epäillään, että edellä mainitut sukupuolielinten infektiot ovat *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamia, on erityisen tärkeää hankkia paikallista tietoa vallitsevasta siprofloksasiinin resistenssitilanteesta ja vahvistaa herkkyys laboratoriotestien avulla.

- Maha-suolikanavan infektiot (ns. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Komplisoituneet ihon- ja pehmytkudoksen tulehdukset / Komplisoituneet ihon ja ihorakenteiden tulehdukset
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Lapset ja nuoret

- *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamat bronkopulmonaaliset infektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot ja akuutti pyelonefriitti
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää myös vaikeiden infektioiden hoitoon lapsilla ja nuorilla, jos se katsotaan tarpeelliseksi.

Hoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritetään käyttöaiheen, infektion vaikeusasteen ja infektiokohdan, taudinaiheuttajien siprofloksasiiniherkkyyden, potilaan munuaistoiminnan sekä lapsilla ja nuorilla potilaan painon perusteella.

Hoidon kesto määritetään sairauden vaikeusasteen sekä sen kliinisen kulun ja bakteriologisen etenemisen perusteella.

Suonensisäisen hoidon jälkeen voidaan siirtyä oraaliseen hoitoon, jos se lääkärin mielestä on aiheellista. Oraalinen hoito on aloitettava mahdollisimman pian suonensisäisen hoidon jälkeen. Vaikeissa tapauksissa tai jos potilas ei kykene ottamaan tabletteja (esim. parenteraalista ravintoa saavat potilaat), suositellaan hoidon aloittamista laskimoon annettavalla siprofloksasiinilla, kunnes voidaan siirtyä annosteluun suun kautta.

Tiettyjen bakteerien (esim. *Pseudomonas aeruginosa*-, *Acinetobacter*- ja *Staphylococci*-bakteerien) aiheuttamien infektioiden hoito saattaa edellyttää suurempia siprofloksasiiniannoksia ja samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Tiettyjen infektioiden (esim. sisäsynnytintulehdus, vatsansisäiset infektiot, neutropeniaa sairastavien potilaiden infektiot sekä luuston ja nivelten infektiot) hoito saattaa edellyttää samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa taudinaiheuttajasta riippuen.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Korvan infektiot	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
	Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus	3 x 400 mg	28 vrk–3 kk
Virtsatieinfektiot	Akuutti pyelonefriitti	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–21 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Bakteeriperäinen eturauhastulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	2–4 viikkoa
Sukupuolielinten infektiot	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Vähintään 14 vrk
Maha-suolikanavan infektiot ja vatsansisäiset infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp.-bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, turistiripulin empiirinen hoito	2 x 400 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 400 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 400 mg	3 vrk
	Lavantauti	2 x 400 mg	7 vrk
	Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	5–14 vrk
Komplisoituneet ihon- ja pehmytkudoksen tulehdukset / Komplisoituneet ihon ja ihorakenteiden tulehdukset		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Luuston ja nivelten infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	enintään 3 kk
Neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoito. Siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu	2 x 400 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu

Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -bakteerin aiheuttamat bronkopulmonaaliset infektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti	3 x 6 mg/painokilo – 3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–21 vrk
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	Infektion tyypin mukaan

Iäkkäät

Iäkkäille henkilöille määrättävä lääkeannos on valittava infektion vaikeusasteen ja kreatiniinipuhdistuman perusteella.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min/1,73m ²]	Seerumin kreatiniini [µmol/l]	Suonensisäinen annos [mg]
≥ 60	< 124	Ks. tavallinen annostus
30–60	124–168	200–400 mg 12 tunnin välein
< 30	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysipotilaat	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein (dialyysin jälkeen)
Peritoneaalidialyysipotilaat	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu.

Antotapa

Tarkista Ciprofloxacin Fresenius Kabi silmämääräisesti ennen sen antamista. Jos liuos on sameaa, sitä ei saa käyttää.

Siproflokasiini annetaan infuusiona laskimoon. Lapsilla infuusion kesto on 60 minuuttia.

Aikuisilla infuusion kesto on 60 minuuttia kun Ciprofloxacin Fresenius Kabi -annos on 400 mg, ja 30 minuuttia kun Ciprofloxacin Fresenius Kabi -annos on 200 mg. Hidas infuusio suureen verisuoneen helpottaa hoitoa potilaan kannalta ja vähentää verisuonen ärtymisen riskiä.

Infuusioliuoksen voi infusoida suoraan tai muihin yhteensopiviin infuusioliuoksiin sekoitettuna (ks. kohta 6.2).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Siproflokasiinin ja tisanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Siproflokasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito siproflokasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riski-arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä.

Siproflokasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisiä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä.

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Vaikeat infektiot sekä gramnegatiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siproflokasiini ei sovellu vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa on käytettävä siproflokasiinin lisäksi muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Streptokokin (mukaan lukien *Streptococcus pneumoniae*) aiheuttamat infektiot

Siprofloksasiinia ei suositella streptokokki-infektioiden hoitoon, sillä teho ei ole riittävä.

Sukupuolielinten infektiot

Lisäkives-, kives- ja sisäsynnyntulehdukset voivat olla fluorokinolonille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamia. Siprofloksasiinia on annettava yhdessä muun sopivan antibiootin kanssa, ellei siprofloksasiinille vastuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektioista on vähän saatavilla.

Turistiripuli

Siprofloksasiinia valittaessa tulee huomioida relevanttien taudinaiheuttajien siprofloksasiiniresistenssi niissä maissa, joihin matka on suuntautunut.

Luuston ja nivelten infektiot

Siprofloksasiinia on käytettävä yhdessä muiden mikrobilääkkeiden kanssa perustuen mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

Keuhkopernarutto

Käyttö ihmisillä perustuu *in vitro* -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (*consensus documentation* -aineistoon).

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkö heikkenee tai ilmenee muita silmäoireita, silmälääkärinä on konsultoitava välittömästi.

Pediatriset potilaat

Siprofloksasiinia tulee käyttää lasten ja nuorten hoitoon olemassa olevien virallisten ohjeiden mukaan. Siprofloksasiinihoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta.

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittivat, että lääkevalmisteeseen liittyväksi epäillyn artropatian (todettu niveliin liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden perusteella) insidenssit päivän +42 kohdalla ovat 7,2 % ja 4,6 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian insidenssit seurannassa 1 vuoden kohdalla olivat vastaavasti 9,0 % ja 5,7 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian esiintyvyyden lisääntymisessä ei ilmennyt tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. Nivelissä ja/tai niitä ympäröivissä kudoksissa mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten vuoksi ennen hoidon aloittamista on suoritettava perusteellinen hyöty/riski-arvio (ks. kohta 4.8).

Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria. 1–5-vuotiaiden lasten hoidosta on vain vähän kokemusta.

Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja pyelonefriitti

Siprofloksasiinin käyttöä virtsatieinfektioiden hoitoon on harkittava, kun muut hoidot eivät sovi potilaalle. Hoitopäätöksen tulee perustua mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 1–17-vuotiaita lapsia ja nuoria.

Muut vaikeat spesifiset infektiot

Muut vaikeat spesifiset infektiot virallisten ohjeiden mukaan ja perusteellisen riski-hyötyarvion perusteella, kun muita hoitoja ei voida antaa, tai kun käyttöön vakiintuneet hoidot eivät ole tehonneet ja kun mikrobiologisten tutkimusten tulokset osoittavat, että siprofloksasiinin käyttö on aiheellista. Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vaikeiden spesifisten infektioiden hoitoon ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, ja kliininen kokemus sen käytöstä on vähäistä. Hoitoa on siksi annettava varoen tälle potilasryhmälle.

Yliherkkyys

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita mukaan lukein anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, saattaa esiintyä kerta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8) ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Jos tällaisia reaktioita esiintyy, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja lääketieteellinen hoito aloitettava.

Lihakset ja luusto

Siprofloksasiinia ei saa yleensä antaa potilaille, joille on aiemmin ilmaantunut kinolonihoitoon liittyviä jännesairauksia tai -oireita. Siprofloksasiinia voidaan kuitenkin määrätä erittäin harvinaisissa tapauksissa myös tällaisille potilaille tiettyjen vaikeiden infektioiden hoitoon vakiintuneen hoidon epäonnistuttua tai bakteeriresistenssin vuoksi, kun päätös perustuu sairauden aiheuttaneen organismin mikrobiologiseen tutkimukseen ja riski-hyötyarvioon, ja mikrobiologiset tulokset osoittavat siprofloksasiinin käytön perustelluksi.

Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoitoon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteiden saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Valoyliherkkyys

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Siprofloksasiinia saavia potilaita on neuvottava välttämään pitkäaikaista altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai UV-säteilylle hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Keskushermosto

Muiden kinolonien tavoin siprofloksasiinin tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskyvystä. Epileptisen kohtauksen pitkittymistä (*status epilepticus*) on raportoitu joissakin tapauksissa. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8). Ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen saattaa esiintyä myös psyykkisiä reaktioita. Masennus tai psykoosi saattaa aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa itsetuhoajatuksia, jotka johtavat itsemurhayritykseen tai itsemurhaan. Tällaisissa tapauksissa siprofloksasiinihoito on keskeytettävä.

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Siprofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

Sydämen toimintahäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien Ciprofloxacin Fresenius Kabi, potilaille, joiden QT-ajan pitenemisriski on tunnettu, esimerkiksi:

- potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä
- potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet)
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Naiset ja iäkkäät voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien Ciprofloxacin Fresenius Kabi. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät, 4.5, 4.8 ja 4.9)

Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seurantaa.

Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa tai jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibiootikoliittiin (henkeä uhkaava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila) ja edellyttää välitöntä hoitoa (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoito on tällöin keskeytettävä heti ja sopiva hoito on aloitettava. Suolen peristaltiikkaa vähentävien lääkkeiden käyttö tällaisessa tilanteessa on vasta-aiheista.

Munuaiset ja virtsatiet

Siprofloksasiinihoitoon liittyvää kristalluriaa on todettu (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoitoa saavien potilaiden nesteytyksestä on huolehdittava ja virtsan liiallista emäksisyyttä on vältettävä.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Siprofloksasiini erittyy suuressa määrin muuttumattomana munuaisten kautta. Siksi annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla potilaalle, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt, jotta siprofloksasiinin kertymisestä koituvat haittavaikutukset eivät lisääntyisi.

Maksa ja sappi

Siprofloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksanekroosia ja henkeä uhkaavaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy maksasairauden oireita (kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummumista, kutinaa ja vatsan arkuutta).

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Siprofloksasiinin on todettu aiheuttavan hemolyyttisiä reaktiota glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilailla, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolyyysin esiintymistä on tarkkailtava.

Resistenssi

Siprofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen siprofloksasiinille resistenssiä osoittava bakteeri voidaan mahdollisesti eristää, oli sitten kyseessä kliinisesti selvä superinfektio tai ei. Siprofloksasiinihoito saattaa aiheuttaa siprofloksasiinille resistenttien bakteerikantojen valikoitumista. Näin voi käydä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa ja sairaalaperäisten infektioiden yhteydessä ja/tai hoidettaessa *Staphylococcus*- ja *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamia infektoita.

Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin, duloksetiinin, agomelatiinin) pitoisuutta seerumissa. Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Tällaisia valmisteita samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa käyttävien potilaiden tilaa on siksi seurattava tarkasti yliannostuksen kliinisten oireiden varalta ja tällaisten valmisteiden, esim. teofylliinin, pitoisuus seerumissa saattaa myös olla tarpeen määrittää (ks. kohta 4.5).

Metotreksaatti

Siprofloksasiinin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset bakteerikokeissa

Siprofloksasiinilla on jonkin verran tehoa *in vitro* joihinkin mykobakteerilajeihin, ja siksi *Mycobacterium tuberculosis* -kokeista voidaan saada negatiivisia tuloksia mikäli potilas, jolta näyte otetaan parhaillaan käyttää siprofloksasiinia.

Injektiopaikan reaktiot

Siprofloksasiinin suonensisäiseen antoon käytetyissä injektioaikoissa on todettu paikallisia reaktioita. Reaktioita esiintyy tavallista useammin, jos infuusioaika on 30 minuuttia tai vähemmän. Reaktiot voivat olla paikallisia ihoreaktioita, jotka häviävät nopeasti infuusion päätyttyä. Infuusioiden käyttö ei ole vasta-aiheista tällaisten reaktioiden jälkeen, paitsi jos reaktio toistuu tai pahenee.

NaCl-rasitus

Ciprofloxacin Fresenius Kabi sisältää 15,1 mmol (347 mg) natriumia 100 ml:ssa infuusionestettä. Jos potilaan saamaa natriummäärää on lääketieteellisistä syistä (sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa, nefroottista oireyhtymää jne. sairastavilla potilailla) seurattava, valmisteeseen sisältyvä natriummäärä on otettava huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet

Muiden fluorokinolonien tavoin myös siprofloksasiinia on käytettävä varoen potilaalle, joka käyttää QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet) (ks. kohta 4.4).

Probenesidi

Probenesidi vähentää siprofloksasiinin erittymistä munuaisten kautta. Siprofloksasiinin ja probenesidin samanaikainen käyttö suurentaa seerumin siprofloksasiinipitoisuutta.

Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä, jolloin siprofloksasiinin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen tällä ei todettu olevan vaikutusta.

Omepratsoli

Siprofloksasiinin ja omepratsolia sisältävien lääkkeiden samanaikainen käyttö pienentää hieman siprofloksasiinin C_{\max} - ja AUC-arvoja.

Siprofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Titsanidiini

Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Terveillä potilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen mukaan seerumin titsanidiinipitoisuus suureni (C_{\max} -arvo:

seitsenkertainen, vaihteluväli: 4–21-kertainen; AUC-arvo: kymmenkertainen, vaihteluväli: 6–24-kertainen), kun sitä käytettiin samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa. Seerumin suurentuneeseen titsanidiinipitoisuuteen liittyy hypotensiivisen ja sedatiivisen vaikutuksen mahdollista voimistumista.

Metotreksaatti

Siprofloksasiinin samanaikainen käyttö metotreksaatin kanssa saattaa estää metotreksaatin tubulaarista kuljetusta munuaisissa. Tämä saattaa siten suurentaa plasman metotreksaattipitoisuutta ja lisätä metotreksaattiin liittyvien toksisten reaktioiden vaaraa. Näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Teofylliini

Siprofloksasiinin ja teofylliinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin teofylliinipitoisuutta. Tämä voi johtaa teofylliinistä aiheutuviin haittavaikutuksiin, jotka voivat olla harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aikana seerumin teofylliinipitoisuus on tarkistettava ja teofylliiniannosta pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Muut ksantiinijohdannaiset

Siprofloksasiinin ja kofeiinin tai pentoksifylliinin (okspentifylliini) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu näiden ksantiinijohdannaisten pitoisuuden suurenemista seerumissa.

Fenytoiini

Siprofloksasiinin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää seerumin fenytoiinipitoisuutta ja siksi näiden arvojen seuranta suositellaan.

Siklosporiini

Kun siprofloksasiinia ja siklosporiinia sisältäneitä lääkevalmisteita annettiin samanaikaisesti, seerumin kreatiinipitoisuuden todettiin suurenevan ohimenevästi. Siksi tällaista hoitoa saavan potilaan seerumin kreatiinipitoisuus on määritettävä tiheään (kahdesti viikossa).

K-vitamiiniantagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa K-vitamiiniantagonistin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin voivat vaikuttaa potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida fluorokinolonien osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa on seurattava tiheään siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariinin, asenokumarolin, fenprokumonin tai fluindionin) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Glibenklamidi

Siprofloksasiinin ja glibenklamidia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa tietyissä tapauksissa voimistaa glibenklamidin vaikutusta (hypoglykemia).

Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450 1A2 -isoentsyymien estäjien (esim. fluvoksamiinin) kanssa voi suurentaa duloksetiinin AUC- ja C_{max} -arvoja. Vaikka duloksetiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinisiä tietoja saatavilla, samankaltaisia vaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän näiden lääkeaineiden yhteiskäytössä (ks. kohta 4.4).

Ropiniroli

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2-isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö suurentaa ropinirolin C_{max} -arvoa noin 60 % ja AUC-arvoa noin 84 %. Ropiniroliin liittyviä haittavaikutuksia on syytä seurata, samoin ropinirolin annostusta on syytä seurata ja tarvittaessa muuttaa samanaikaisen siprofloksasiini-ropiniroli-hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lidokaiini

Kun lidokaiinia sisältäviä lääkevalmisteita on annettu laskimoon samanaikaisesti siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymin keskivoimakas estäjä) kanssa, lidokaiinin puhdistuman on osoitettu pienenevän terveissä tutkimushenkilöissä 22 %. Vaikka lidokaiinihoito oli hyvin siedetty, samanaikaisessa annossa saattaa ilmetä mahdollinen yhteisvaikutus siprofloksasiinin kanssa ja tähän liittyviä haittavaikutuksia.

Klotsapiini

Kun klotsapiinia ja siprofloksasiinia 250 mg:n annoksia käytettiin seitsemän päivän ajan samanaikaisesti, seerumin klotsapiinipitoisuus suureni 29 % ja N-desmetyyliklotsapiinipitoisuus suureni 31 %. Klotsapiinin annostusta on siksi seurattava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini-klotsapiini-hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sildenafilii

Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta samaan aikaan 50 mg sildenafiliä ja 500 mg siprofloksasiinia, sildenafiliinin C_{max} - ja AUC-arvot noin kaksinkertaistuivat. Siksi siprofloksasiinin määräämisessä samanaikaisesti sildenafiliin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja otettava huomioon yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että fluvoksamiini, joka on voimakas CYP450 1A2-isoentsyymin estäjä, estää merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, jolloin agomelatiinialtistus suurenee 60-kertaiseksi. Vaikka mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin (keskivoimakas CYP450 1A2:n estäjä) kanssa ei ole kliinistä tietoa, vastaavanlaisia vaikutuksia on odotettavissa samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4, Sytokromi P450).

Tsolpideemi

Samanaikainen siprofloksasiinin anto voi suurentaa veren tsolpideemipitoisuutta. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaisesta hoidosta saatavilla olevat tiedot eivät osoita siprofloksasiinin aiheuttavan epämuodostumia tai toksisuutta sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Kinoloneille altistaminen on vaikuttanut nuorten eläinten ja eläinten sikiöiden kypsymättömiin rustoihin. Siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lääke saattaisi vahingoittaa sikiön nivelrustoja (ks. kohta 5.3). Siprofloksasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Imetys

Siprofloksasiini erittyy rintamaitoon. Mahdollisen nivelvaurioriskin takia siprofloksasiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Neurologisten vaikutustensa vuoksi siprofloksasiini saattaa vaikuttaa potilaan reaktionopeuteen ja siten heikentää potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmiten raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ohimenevä transaminaasiarvojen suurentuminen, ihottuma sekä injektio- ja infuusiopaikan reaktiot.

Siprofloksasiinihoidon (suun kautta otettava, laskimoon annettava ja jaksottainen hoito) kliinisissä

tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheysanalyysi tehtiin sekä suun kautta otettavan että laskimoon annettavan valmisteen tiedoista.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 – < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 – < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot		Mykoottiset superinfektiot			
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Leukopenia, anemia, neutropenia, leukosytoosi, trombositopenia, trombositemia	Hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia (henkeä uhkaava), luuydindepresio (henkeä uhkaava)	
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio, allerginen edeema/angioedeema	Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4), seerumitaudin kaltainen reaktio	
Umpieritys					Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	Hyperglykemia, hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		
Psyykkiset häiriöt*		Psykomotorinen hyperaktiivisuus /levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio, ahdistusreaktio, epänormaalit unet, depressio (voi johtaa itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot	Psykoottiset reaktiot (voivat johtaa itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	Mania, hypomania

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 – < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 – < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tunteeton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto*		Päänsärky, heitehuimaus, unihäiriöt, makuuain häiriöt	Parestesia ja dysestesia, hypestesia, vapina, epileptiset kohtaukset (mukaan lukien <i>status epilepticus</i> , ks. kohta 4.4), kierto huimaus	Migreeni, koordinaatiohäiriö, kävelyhäiriöt, hajuaistin häiriöt, kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valeskasvain (pseudotumor cerebri)	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
Silmät*			Näköhäiriöt (esim. kaksoiskuvat)	Väriaistimusten vääristyminen	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus, kuulon menetys/heikentynyt kuulo		
Sydän			Takykardia		Kammioperäinen rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu pääasiassa potilailla, joilla on korkea riski QT-ajan pitenemiseen), QT-ajan pidentyminen EKG:ssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto			Vasodilataatio, hypotensio, synkopee	Vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 – < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 – < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, maha- ja alavatsakivut, dyspepsia, ilmavaivat	Antibioottihoitoon liittyvä ripuli, mukaan lukien pseudomembraanoottinen koliitti (voi joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi		Transaminaasiarvojen suurentuminen, bilirubiiniarvon suurentuminen	Maksan vajaatoiminta, keltaisuus, hepatiitti	Maksan nekroosi (kehittyy henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoin) (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, urtikaria	Valoherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiat, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Muskuloskeletaalinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu), artralgia	Lihassärky, artriitti, lihasjänteiden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashyökkös, jännetulehdus, jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4), <i>myasthenia gravis</i> -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 – < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000 – < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tunteaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria, kristalluria (ks. kohta 4.4), tubulo-interstitiaalinen nefriitti		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat*	Injektio- ja infuusiopaikan reaktio (vain suonensisäinen anto)	Astenia, kuume	Edeema, hikoilu (hyperhidroosi)		
Tutkimukset		Veren alkalisien fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (K-vitamiiniantagonisteja saavilla potilailla)

* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyy useammin potilailla, jotka saavat laskimoon annettavaa tai jaksoittaista hoitoa (laskimoon annettava – suun kautta otettava):

Yleiset	Oksentelu, transaminaasiarvojen suurentuminen, ihottuma
Melko harvinaiset	Trombosytopenia, trombosytomia, sekavuus ja desorientaatio, hallusinaatiot, parestesiat ja dysestesia, epileptiset kohtaukset, huimaus, näköhäiriöt, kuulon menetys, takykardia, vasodilataatio, hypotensio, ohimenevä maksan vajaatoiminta, keltaisuus, munuaisten vajaatoiminta, edeema
Harvinaiset	Pansytopenia, luuydindepressio, anafylaktinen sokki, psykoottiset reaktiot, migreeni, hajuaistin häiriöt, heikentynyt kuulo, vaskuliitti, pankreatiitti, maksan nekroosi, petekiat, jänteen repeämä

Pediatriset potilaat

Edellä mainittu artropatian esiintyminen viittaa aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Lapsilla artropatiaa on raportoitu esiintyvän yleisesti (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lieviä toksisuuden oireita on todettu 12 gramman yliannostuksen jälkeen. 16 gramman akuutin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen munuaisten vajaatoimintaa.

Oireet

Yliannostuksen oireet ovat huimaus, vapina, päänsärky, väsymys, epileptiset kohtaukset, hallusinaatiot, sekavuus, epämiellyttävä tunne mahassa, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, kristalluria ja hematuria. Korjautuvaa munuaistoksisuutta on raportoitu.

Hoito

Tavallisten hätätoimenpiteiden (esim. mahalaukun tyhjennys ja sen jälkeen aktiivihien anto) lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostuksessa.

Hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

Yliannostuksessa tulee antaa oireenmukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-ajan pitenemisen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Flurokinolonit (ATC-koodi: J01MA02)

Vaikutustapa

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerisena valmisteena siprofloksasiinin bakteereja tuhoava vaikutus perustuu sekä tyypin II topoisomeraasin (DNA-gyraasin) ja tyypin IV topoisomeraasin estoon, sillä bakteerien DNA:n replikaatio-, transkriptio-, korjaus- ja rekombinaatioprosessit tarvitsevat näitä isomeraaseja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho määräytyy ensisijaisesti seerumin siprofloksasiinin enimmäispitoisuuden (C_{max} -arvon) ja taudinaiheuttajabakteerin MIC-arvojen suhteen perusteella sekä AUC- ja MIC-arvojen suhteen perusteella.

Resistenssin mekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi *in vitro* voi syntyä vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot.

Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee.

Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä kliinisen resistenssin luokan monille tai kaikille aktiivisille aineille. Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista ainetta kohtaan. Kliinisessä käytössä on havaittu yleisesti resistenssin kaikkia mekanismeja *in vitro*. Muiden antibioottien tehoa

heikentävät resistenssimekanismit, kuten läpäisyesteet (yleistä, *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin kohdalla) ja effluksimekanismit saattavat vaikuttaa herkkyyteen siprofloksasiinille. Qnr-geenien koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

Herkät kannat voidaan erottaa kohtalaisesti herkistä kannoista, ja nämä edelleen resistenteistä kannoista, raja-arvojen perusteella:

EUCAST kliiniset raja-arvot (v 7.1, voimassa 2017-03-10 lähtien)

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteria</i>	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp. ¹	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$H \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i> ²	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Lajeista riippumattomat raja-arvot	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ Raja-arvot perustuvat suurilla annoksilla annettavaan hoitoon (0,4 g x 3 laskimoon).

² Raja-arvot koskevat vain käyttöä meningokokin aiheuttaman sairauden ennaltaehkäisyyn.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja siksi on hyvä tutustua paikallisiin resistenssitietoihin varsinkin vakavien infektioiden hoidon yhteydessä. Tarvittaessa on myös neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin yleisyys kyseenalaistaa lääkevalmisteen käyttökelpoisuuden joidenkin infektioyppien hoidossa.

Lajien ryhmittely siprofloksasiiniherkkyyden mukaan (*Streptococcus*-lajit, ks. kohta 4.4).

YLEISESTI HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i> *
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Shigella</i> spp.
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Muut mikro-organismit</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)

<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISET ONGELMALLISET LAJIT
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp.(2)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺
<i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*}
<i>Campylobacter</i> spp. ^{+*}
<i>Citrobacter freundii</i> [*]
<i>Enterococcus aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> [*]
<i>Escherichia coli</i> [*]
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [*]
<i>Morganella morganii</i> [*]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [*]
<i>Proteus mirabilis</i> [*]
<i>Proteus vulgaris</i> [*]
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [*]
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> [*]
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i>
<u>Muut mikro-organismit</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa. + Resistenssiarvo $\geq 50\%$ vähintään yhdessä EU-maassa (\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan (1): Inhaloitujen <i>Bacillus anthracis</i> -itiöiden aiheuttamien infektioiden kokeellisissa eläintutkimuksissa on todettu, että varhain altistuksen jälkeen aloitetut antibiootit ehkäisevät taudin syntyä, jos hoito on riittävän pitkä vähentämään itiöiden määrää infektoituneessa organismissa. Käyttö ihmisillä perustuu <i>in vitro</i> -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruttoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun siprofloksasiinia annettiin infuusiona laskimon kautta, keskimääräiset maksimipitoisuudet seerumissa saavutettiin infuusion lopussa. Siprofloksasiinin farmakokineetiikka on suoraviivaista, kun laskimoon annettu infuusio oli enintään 400 mg.

Kahdesti tai kolmesti päivässä annetun infuusioannoksen farmakokineettisten parametrien vertailussa ei havaittu merkkejä siprofloksasiinin tai sen metaboliittien kertymisestä elimistöön.

Kun 12 tunnin aikana annettiin 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona tai 250 mg:n oraalinen siprofloksasiiniannos, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät alueet ovat lähes identtiset.

12 tunnin välein annettu 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona oli biologisesti samanarvoinen pitoisuus-aikakäyrän suhteen kuin 12 tunnin välein annettu 500 mg:n oraalinen annos.

Laskimoon annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona johti samanlaiseen huippupitoisuuteen kuin 750 mg:n oraalinen annos.

Laskimoon annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona 8 tunnin välein on pitoisuus-aikakäyrän suhteen samanlainen kuin 12 tunnin välein annettu 750 mg:n oraalinen annos.

Jakautuminen

Siprofloksasiinin sitoutuminen proteiiniin on vähäistä (20–30 %). Siprofloksasiinia esiintyy plasmassa pääosin ionisoitumattomassa muodossa, ja sillä on vakaan tilan jakautumistilavuus: 2–3 l/painokilo. Useissa kudoksissa, kuten keuhkoissa (epiteelinteessä, alveolien makrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsatessa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Neljä metaboliittia on havaittu pieninä pitoisuuksina: desetyleenisiprofloksasiini (M_1), sulfosiprofloksasiini (M_2), oksosiprofloksasiini (M_3) ja formyylisiprofloksasiini (M_4). Metaboliiteilla oli antimikrobista vaikutusta kokeissa *in vitro*, mutta vähemmän kuin kanta-aineella. Siprofloksasiinin tiedetään estävän CYP450 1A2 -isoentsyymejä kohtalaisesti.

Eliminaatio

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena sekä munuaisten kautta että jonkin verran myös ulosteen mukana.

Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)		
	Suonensisäimen anto	
	Virtsa	Uloste
Siprofloksasiini	61,5	15,2
Metaboliitit (M_1 – M_4)	9,5	2,6

Munuaispuhdistuma on 180–300 ml/kg/h ja kokonaispuhdistuma 480–600 ml/kg/h. Siprofloksasiini erittyy sekä glomerulussuodatuksen että tubulaarisen erittymisen kautta. Munuaisten toiminnan vaikea-asteinen heikentyminen pidentää siprofloksasiinin puoliintumisaikoja jopa 12 tuntiin saakka.

Loput siprofloksasiinista eliminoituu pääasiassa aktiivisen transintestinaalisen sekreetin sekä myös metabolisaation kautta. 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen sapen kautta. Sappinesteen siprofloksasiinipitoisuus on korkea.

Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on käytävissä vain vähän.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa C_{\max} - ja AUC-arvot eivät olleet ikäsidonniaisia (yli vuoden ikäisillä). Huomattavaa C_{\max} - ja AUC-arvojen suurentumista useilla annoksilla (10 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu.

Kymmenellä vaikeaa sepsistä sairastavalla lapsella C_{\max} -arvo oli 6,1 mg/l (vaihteluväli 4,6–8,3 mg/l) alle yhden vuoden ikäisillä ja 7,2 mg/l (vaihteluväli 4,7–11,8 mg/l) 1–5-vuotiailla, kun siprofloksasiiniä oli annettu suonensisäisesti tunnin ajan 10 mg/kg:n annoksina. AUC-arvot olivat samoissa ikäryhmissä 14,7*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg*h/l) ja 16,5*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8 mg*h/l).

Nämä arvot ovat aikuispotilailla raportoitujen hoitoannosten mukaisia. Erityyppisiä infektioita sairastavien lasten farmakokineettisen analyysin perusteella oletettu puoliintumisaika lapsilla on noin 4–5 tuntia ja oraalisen suspension biologisen hyötyosuuden vaihteluväli on 50–80 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Siprofloksasiini on useiden muiden kinolonien tavoin fototoksinen eläimille kliinisesti relevanteilla altistuksilla. Fotomutagenisuus-/fotokarsinogeenisuustiedot viittaavat siprofloksasiinin vähäiseen fotomutagenisuuteen tai fototuumorigeenisuuteen *in vitro* sekä eläinkokeissa. Tämä vaikutus on vastaava kuin muiden gyraasin estäjien vaikutus.

Artikulaarinen siedettävyyys

Siprofloksasiini on muiden gyraasin estäjien tavoin todettu vahingoittavan kasvuvaiheessa olevien eläimien suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasitusta. Täyskasvuisilla eläimillä (rotilla, koirilla) tehdyissä tutkimuksissa ei ole löydetty merkkejä rustovaurioista. Siprofloksasiini aiheutti nuorilla beagle-koirilla tehdyssä tutkimuksessa vaikeita nivelmuutoksia kahden viikon ajan annettujen hoitoannosten jälkeen. Muutokset olivat havaittavissa vielä viiden kuukauden kuluttua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Rikkihappo
Natriumhydroksidi pH:n säätöön
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja lääkevalmisteita.

Jos yhteensopivuutta muiden liuosten tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole vahvistettu, infuusioliuos on aina annettava erikseen. Näkyviä yhteensopimattomuuden merkkejä ovat esimerkiksi saostuminen, sameus ja värinmuutos. Yhteensopimattomuutta ilmenee kaikkien infuusioliuosten ja lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat fyysisesti tai kemiallisesti epävakaita liuosten pH:ssa (esim. penisilliinit ja hepariiniliuokset), ja varsinkin yhdessä sellaisten liuosten kanssa, jotka on säädetty emäksiseen pH:hon (siprofloksasiiniliuosten pH: 4,0–4,9).

6.3 Kesto aika

Polyolefiinipussi alumiinisuoja pussissa (Freeflex-pussit)

2 vuotta.

Polyetyleenipullo (KabiPac)

3 vuotta.

Mikrobiologise lta kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Pidä infuusiopussi suoja pussissa ennen käyttöä. Herkkä valolle.

Pidä infuusiopullo ulkopakkauksessa ennen käyttöä. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas, taipuisa polyolefiinipussi alumiinisuoja pussissa (Freeflex-pussit) tai polyetyleenipullo (KabiPac).

Pakkauskoot:

200 mg/100 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 tai 40 pussia.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 tai 40 pulloa.

400 mg/200 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 tai 40 pussia.

1, 5, 10, 12, 20, 30 tai 40 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käytä vain kirkkaita liuoksia ja vahingoittumattomia pakkauksia.

Tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käytettävä välittömästi pussin/pullon avaamisen jälkeen.

Älä valmista laimennoksia lasipulloissa.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi on yhteensopiva isotonisen natriumkloridiliuoksen, Ringerin liuoksen, Ringer-laktaattiliuoksen, 50 mg/ml (5 %) tai 100 mg/ml (10 %) glukoosiliuoksen ja 50 mg/ml (5 %) glukoosi + 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi- tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridiliuoksen kanssa. Yhteensopivuus näiden liuosten kanssa on osoitettu laimennuksilla 1+1 ja 1+4, jotka vastaavat siprofloksasiinipitoisuuksia 0,4–1 mg/ml. Jos yhteensopivuutta ei ole osoitettu, infuusioneste on aina annettava erikseen (ks. kohta 6.2).

Valmiiksi tehty liuos on tarkastettava silmämääräisesti partikkelien ja värimuutosten varalta ennen infuusion antamista. Valmis liuos on kirkas ja väritön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21759

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.9.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2019