

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Krka 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Ciprofloxacin Krka 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Ciprofloxacin Krka 750 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ciprofloxacin Krka 250 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 291,0 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 250 mg siprofloksasiinia.

Ciprofloxacin Krka 500 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 582,0 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 500 mg siprofloksasiinia.

Ciprofloxacin Krka 750 mg tabletti:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 873,0 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 750 mg siprofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Ciprofloxacin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat toiselta puolelta sileitä ja toisella puolella on jakourre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Ciprofloxacin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoisia, ovaalin muotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat toiselta puolelta sileitä ja toisella puolella on jakourre.

Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Ciprofloxacin Krka 750 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoisia, ovaalin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on kummallakin puolella jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Krka kalvopäällysteiset tabletit 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
 - keuhkohtaumataudin (COPD) akuutti pahenemisvaihe
Käyttöaiheessa keuhkohtaumataudin (COPD) akuutti pahenemisvaihe Ciprofloxacin Krka - valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
 - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
 - pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin, jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
 - komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus
Käyttöaiheessa komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus siprofloksasiinia tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
 - akuutti pyelonefriitti
 - komplisoituneet virtsatieinfektiot
 - bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- Sukupuolielinten infektiot
 - Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti, kun aiheuttaja on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae*
 - Lisäkives-kivestulehdus mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae*-bakteerin aiheuttamat tapaukset
 - Sisäsynnytintulehdus mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae*-bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).
Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden hoidossa, jos heillä on kuume, jonka epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Lapset ja nuoret:

- *Pseudomonas aeruginosa* aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset 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.

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 samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa taudinaiheuttajista riippuen.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2 x 500 mg – 2 x 750mg	7–14 vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
	Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus	2 x 750 mg	28 vrk – 3 kk
Virtsatieinfektiot	Komplisoitumaton akuutti kystiitti	2 x 250 mg – 2 x 500 mg	3 vrk
		Premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n yksittäisannosta	
	Komplisoitunut kystiitti, akuutti pyelonefriitti	2 x 500 mg	7 vrk
	Komplisoitunut pyelonefriitti	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 10 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Eturauhastulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	2–4 viikkoa (akuutti) – 4–6 viikkoa (krooninen)
Sukupuolielinten infektiot	Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti	500 mg yksittäisannoksena	1 vrk (yksittäisannos)
	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 14 vrk

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Maha-suolikanavan infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella spp.</i> -bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, turistiripulin empiirinen hoito	2 x 500 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerien 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	3 vrk
	Lavantauti	2 x 500 mg	7 vrk
	Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	5–14 vrk
Iho- ja pehmytkudosinfektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
Luuston ja nivelten infektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	enint. 3 kk
Neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeeseen epäillään johtuvan bakteerinfektiosta. Siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa.
<i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito		500 mg yksittäisannoksena	1 vrk (yksittäisannos)
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito henkilöillä, joille lääke voidaan annostella suun kautta silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.		2 x 500 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu

Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoitoohjaus)
Kystinen fibroosi	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–21 vrk
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito henkilöillä, joille lääke voidaan annostella suun kautta silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 500 mg	60 vrk siitä, kun Bacillus anthracis -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	Infektion tyyppin mukaan

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min/ 1,73 m²]	Seerumin kreatiiniini [μmol/l]	Oraalinen annos [mg]
> 60	< 124	Ks. tavallinen annostus
30–60	124–168	250–500 mg 12 tunnin välein
< 30	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein (dialyysin jälkeen)
Peritoneaalidialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole tutkittu.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta nesteen kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikuttavan aineen imeytyminen nopeutuu, jos tabletti otetaan tyhjiin vatsaan.

Siprofloksasiini-tabletteja ei saa ottaa maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien hedelmämehujen (esim. appelsiinimehun, johon on lisätty kalsiumia) kanssa (ks. kohta 4.5).

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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Siprofloksasiinin ja tisanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Vaikeat infektiot sekä grampositiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiini ei sovellu vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa on käytettävä Siprofloksasiinin 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

Gonokokin aiheuttama uretriitti, servisiitti, lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdukset voivat olla fluorokinolonille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamia. Tämän vuoksi siprofloksasiinia tulee käyttää gonokokin aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa vain, jos on voitu sulkea pois siprofloksasiinille vastustuskykyinen *Neisseria gonorrhoeae*.

Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa tulisi siprofloksasiinin käyttöä harkita vain yhdessä toisen antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Virtsatieinfektiot

Escherichia colin (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinolonille vaihtelee Euroopan Unionin alueella. Lääkkeen määrääjää neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia colin* paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys.

Siprofloksasiinin kerta-annoksella, jota voidaan käyttää komplisoitumattomassa kystiitissä premenopausaalisille naisille, oletetaan olevan heikompi teho kuin pitkäkestoisemmalla hoidolla. Tämä on otettava huomioon etenkin koska *Escherichia colin* resistenssin kinoloneja vastaan tiedetään olevan lisääntymässä.

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).

Pediatriset potilaat

Siprofloksasiinin 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 osoittavat, 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 infektiot virallisten ohjeiden mukaan ja perusteellisen riski-hyötyarvion perusteella, kun muita hoitoja ei voi 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 lukien 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, elinsiirteen 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.

Siprofloksasiinia on käytettävä varoen myastenia gravis -potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.8).

Aortan aneurysma ja dissekaatio

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.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkökyky heikkenee tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin.

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 kouristuskykyä. Ei-kouristuksellista status epilepticusta on raportoitu. 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 itsemurha-ajatuksia ja johtaa itsemurhayrityksiin tai itsemurhaan. Siprofloksasiinihoito on tällöin keskeytettävä.

Pitkittyneet, toimintakykyä häiättävät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat häiättävät vaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiättäviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia häiättäviä vaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Siprofloksasiini-lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan häiättävikä vaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Siprofloksasiini-hoitoa 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 siprofloksasiini, potilaille, joilla on tunnettu riski QT-ajan pidentymiselle. 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, antipsykootit).
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia),
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia)

Naiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia. (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 seuranta.

Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja 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 on tällaisessa tilanteessa 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska siprofloksasiini erittyy suuressa määrin muuttumattomana munuaisten kautta, annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, jotta siprofloksasiinin kertymisestä johtuvat haittavaikutukset eivät lisääntyisi.

Maksa ja sappi

Siprofloksasiini -hoidon 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 reaktioita glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilailla ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolyysin 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 infektiota.

Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin, duloksetiinin ja 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 käyttä siprofloksasiinia.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Siprofloksasiinia, kuten muitakin fluorokinoloneja, on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, antipsykootit) (ks. kohta 4.4).

Kelaatiokompleksin muodostuminen

Siprofloksasiinin imeytyminen voi heikentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti siprofloksasiinin (oraalisen) kanssa multivalenttisia kationia sisältäviä lääkkeitä ja kivennäisainelisiä (esim. kalsiumia, magnesiumia, alumiinia tai rautaa), polymeerisiä fosfaatinsojia (esim. sevelameeria tai lantaanikarbonaattia), sukralfaattia tai antasideja ja voimakkaasti puskuroituja lääkkeitä (esim. didanosinitabletteja), jotka sisältävät magnesiumia, alumiinia tai kalsiumia. Siksi siprofloksasiini on otettava 1–2 tuntia ennen tällaisia valmisteita tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen. Tämä rajoitus ei koske antasideja, jotka kuuluvat H₂-reseptorin salpaajien luokkaan.

Ruoka ja maitotuotteet

Normaaliin ateriaan sisältyvä kalsium ei vaikuta merkittävästi valmisteeseen imeytymiseen. Maitotuotteiden ja kivennäisainelisiä sisältävien juomien (esim. maidon, jogurtin tai kalsiumia sisältävän appelsiinimehun) ja siprofloksasiinin samanaikaista nauttimista on kuitenkin vältettävä, sillä tällaiset tuotteet saattavat heikentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Probenesidi

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

Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa (oraalisen) siprofloksasiinin imeytymistä. Siprofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tämän takia nopeammin. Tällä ei ole kuitenkaan havaittu olevan vaikutusta siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Omepratsoli

Samanaikainen siprofloksasiinia ja omepratsolia sisältävien lääkevalmisteiden käyttö aiheuttaa siprofloksasiinin C_{max}- ja AUC-arvon lievää pienenemistä.

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. Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti Siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

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 hyvin 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 (oxpentifylliini) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu näiden ksantiinijohdannaisien pitoisuuden suurenemista seerumissa.

Fenytoiini

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

Siklosporiini

Ohimenevää plasman kreatiniinipitoisuuden nousua on kuvattu siklosporiinin ja siprofloksasiinin yhteiskäytön aikana. Näillä potilailla plasman kreatiniinipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (kahdesti viikossa).

K-vitamiinin antagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistien samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida siprofloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa suositellaan valvottavan tavallista useammin siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistin (kuten varfariinin, asenokumarolin, fenprokumonin tai fluindionin) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin ja vahvojen CYP450 1A2-isoentsyymien estäjien, kuten fluvoksamiinin, samanaikainen käyttö saattaa suurentaa duloksetiinin C_{max} - ja AUC-arvoa. Vaikka kliinistä tutkimustietoa mahdollisista yhteisvaikutuksista siprofloksasiinin kanssa ei ole, vastaavia vaikutuksia voi esiintyä näiden 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

Terveillä tutkimushenkilöillä on osoitettu, että samanaikainen lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) käyttö vähentää laskimoon annetun lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiininhoito oli hyvin siedetty, mahdollisia yhteisvaikutuksia siprofloksasiinin kanssa ja siihen liittyviä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yhteiskäytössä.

Klotsapiini

Kun klotsapiinia ja siprofloksasiinin 250 mg:n annoksia käytettiin seitsemän päivän ajan samanaikaisesti, seerumin klotsapiinipitoisuus suureni 29 % ja N-desmetyylilotsapiinipitoisuus

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

Sildenafilin C_{max} - ja AUC-arvo suurenevät noin kaksinkertaisesti, kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta 50 mg sildenafilia ja 500 mg siprofloksasiinia. Siksi varovaisuutta on noudatettava määrättäessä siprofloksasiinia samanaikaisesti sildenafilin kanssa huomioiden yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu että fluvoksamiini, joka on voimakas CYP450 1A2-isoentsyymien estäjä, johtaa 60-kertaiseen agomelatiinialistukseen estämällä voimakkaasti agomelatiinin metaboliaa. Koska siprofloksasiini on kohtalainen CYP450 1A2-isoentsyymien estäjä, voi samanlaisia vaikutuksia ilmetä samanaikaisessa käytössä ("Sytokromi P450" kohdassa "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet").

Tsolpideemi

Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa voi nostaa tsolpideemin pitoisuutta veressä, yhteiskäyttöä 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

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja ripuli, joita esiintyy alle 3 %:lla potilaista.

Ciprofloxacin Krka -hoidon (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 ≥ 1/1000– <1/100	Harvinainen ≥ 1/10000– <1/1000	Hyvin harvinainen <1/10000	Esiintymistiheys ei tiedossa (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
Infektiot		Mykoottiset			

		superinfektiot			
Veri ja imukudos		Eosinofilia	Leukopenia Anemia Neutropenia Leukosytoosi Trombosytopenia Trombosytemia	Hemolyyttinen anemia Agranulosytoosi Pansytopenia (henkeä uhkaava) Luuydin-depressio (henkeä uhkaava)	
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot Allerginen edeema/ angioedeema	Anafylaktinen reaktio Anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks.kohta 4.4) Seerumitaudin kaltainen reaktio	
Umpieritys-järjestelmä					Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	Hyperglykemia Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt*		Psyko-motorinen hyperaktiivisuus/ levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio Ahdistusreaktio Epänormaalit unet Depressio (joka voi johtaa itsemurha-ajatuksiin sekä itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan, ks. kohta 4.4) Hallusinaatio	Psykoottiset reaktiot (jotka voivat johtaa itsemurha-ajatuksiin sekä itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan, ks. kohta 4.4)	Mania, hypomania
Hermosto*		Päänsärky Huimaus Unihäiriöt Makuu- ja näköhäiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Epileptiset kohtaukset (mukaan lukien eikouristuksellinen status epilepticus, ks. kohta 4.4)	Migreeni Koordinaatiohäiriöt Kävelyhäiriöt Hajuaistin häiriöt Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valeskasvain (pseudotumor)	Perifeerinen neuropatia, polyneuropatia (ks. kohta 4.4)

			Huimaus cerebri)		
Silmät*			Näköhäiriöt (esim. diplopia)	Värihäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon menetys/ heikentynyt kuulo		
Sydän			Takykardia		Kammion rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu lähinnä potilailta, joilla on pitkän QT- ajan riskitekijöitä) pidentynyt QT- aika EKG:ssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto			Vasodilataatio Hypotensio Synkopee	Vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
Ruoansulatus- elimistö	Pahoin- vointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja alavatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	Antibiottiripu- li, mukaanlukien pseudomembr- anoottinen koliitti (hyvin harvoin kuolemaan johtava)(ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi		Transaminaasi- arvojen suurentuminen Bilirubiini- arvojen suurentuminen	Maksan vajaatoiminta Keltaisuus Hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vaja- toiminnaksi erittäin harvoissa yksittäis- tapauksissa) (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina Urtikaria	Valoherkkyys- reaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiat Erytema multiforme	Akuutti yleistynyt märkärakku-

				Erytema nodosum Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	lainen eksanteema, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Muskulo-skeletaalinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu) Artralgia	Lihassärky Artriitti Lihassävyyden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihassheikkous Jännetulehdus Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4) Myastenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta Hematuria Kristalluria (ks. kohta 4.4) Tubulointerstitiaalinen nefriitti		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*		Astenia Kuume	Edeema Hikoilu (hyperhidroosi)		
Tutkimukset		Veren fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (K-vitamiinin antagonistia saaneilla)

*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).

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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

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

Tavallisten hätätoimenpiteiden, kuten mahahuuhdeltu ja lääkehiilen anto, lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaan nesteytyksestä on huolehdittava hyvin. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostustapauksissa. Hemodialyysissa tai peritoneaalidialyysissa eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

Yliannostustapauksissa annetaan oireiden mukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-välin pitenemisen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02

Vaikutustapa

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

PK/PD-suhde

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

Resistenssin mekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi in-vitro voi syntyä vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNAgyraasin ja tyyppin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä kliiniseen resistenssiin luokan monilletai kaikille aktiivisille aineille.

Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaaliskemiallisista 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 herkkyteen 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-suositukset

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteria</i>	H ≤ 0,5 mg/l	R 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	H ≤ 0,5 mg/l	R 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	H ≤ 1 mg/l	R 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	H ≤ 1 mg/l	R 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	H ≤ 0,5 mg/l	R 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	H ≤ 0,03 mg/l	R 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	H ≤ 0,03 mg/l	R 0,06 mg/l
Lajista riippumattomat raja-arvot*	H ≤ 0,5 mg/l	R 1 mg/l

¹ *Staphylococcus* spp. - siprofloksasiinin raja-arvot liittyvät suurilla annoksilla annettavaan hoitoon.

* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa PK/PD-tietojen perusteella. Tällaiset arvot eivät ole sidoksissa lajien MIC-jakaumiin. Niitä käytetään vain sellaisten lajien yhteydessä, joille ei ole määritetty lajikohtaisia raja-arvoja, mutta ei lajeille, joiden herkkyystestausta ei suositella.

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 infektiotyypin hoidossa.

Lajien ryhmittely siprofloksasiinierkkyyden mukaan (*Streptococcus*-lajit: ks. kohta 4.4)

YLEENSÄ 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>

<p><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)</p> <p><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>+ <i>Burkholderia cepacia</i>+* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter 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>*</p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u></p> <p><i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i></p>
<p><u>Muut mikro-organismit</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Kliininen teho on osoitettu herkilläisolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.</p> <p>+ Resistenssiarvo ≥ 50 % vähintään yhdessä EU-maassa</p> <p>(\$) Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan</p> <p>(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 infektoiduneissa organismeissa. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon).</p> <p>(2) Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys syys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.</p>

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta kerta-annoksina annettujen 250, 500 ja 750 mg:n siprofloksasiinitablettien sisältämä siprofloksasiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa ohutsuoleasta. Huippupitoisuudet saavutetaan seerumissa 1–2 tunnin kuluttua.

Kerta-annosten 100–750 mg jälkeen seerumin huippupitoisuudet (C_{max} -arvot) olivat 0,56–3,7 mg/l. Seerumipitoisuus suurenee suhteessa annokseen 1000 mg:n annokseen saakka. Absoluuttinen biologinen hyötösuus on noin 70–80 %.

12 tunnin välein suun kautta annetulla 500 mg:n siprofloksasiiniannoksella saavutetun seerumipitoisuuden käyrän alle jäävä alue (AUC) vastaa 12 tunnin välein 60 minuutin aikana laskimoon annetun 400 mg:n annoksen arvoa.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Neljää 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 CYP 450 1A2 -isoentsyymejä kohtalaisesti.

Eliminaatio

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena sekä munuaisten kautta että jonkin verran myös ulosteen mukana. Seerumin eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 4–7 tuntia henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)		
	Anto suun kautta	
	Virtsa	Uloste
Siprofloksasiini	44,7	25,0
Metaboliitit (M1–M4)	11,3	7,5

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 käytettävissä 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 17,4 mg*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg*h/l) ja 16,5 mg*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 ihmisille.

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 oli vastaava kuin muiden gyraasin estäjien vaikutus.

Artikulaarinen siedettävyys

Siprofloksasiinin on muiden gyraasi-inhibiittorien tavoin todettu vahingoittavan kasvuvaiheessa olevien eläimien suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasiitusta. Täysikasvuisilla 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

Tabletin ydin:

Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K-25
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Propyleeniglykoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

A1/PVC-PVDC läpipainopakkaus.

250 mg: Pahvirasia, jossa 10, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (1, 2, 3, tai 10 läpipainolevyä, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia).

500 mg: Pahvirasia, jossa 6, 10, 16, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (1 läpipainolevy, jossa 6 tablettia, 2 läpipainolevyä, joissa 8 tablettia, ja 1, 2, 3, tai 10 läpipainolevyä, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia).

750 mg: Pahvirasia, jossa 10, 12, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (2 läpipainolevyä, joissa 6 tablettia, ja 1, 2, 3, tai 10 läpipainolevyä, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia).

Sairaalapakkaus, jossa 50 kalvopäällysteistä tablettia (10 läpipainolevyä, joissa 5 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

250 mg: 22223

500 mg: 22224

750 mg: 22225

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.6.2008/13.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.10.2019