

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 291,5 mg, 583,0 mg tai 874,5 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 250 mg, 500 mg tai 750 mg siprofloksasiinia. Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg: Valkoinen, 11 mm halkaisijaltaan, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakoura molemmilla puolilla ja sivuilla sekä merkintä C250 toisella puolella.

500 mg: Valkoinen, 8,2x17 mm, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakoura toisella puolella ja sivuilla sekä merkintä C500 toisella puolella.

750 mg: Valkoinen, 10 x 19 mm, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakoura toisella puolella ja sivuilla sekä merkintä C750 toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Ciprofloxacin ratiopharm 250 mg:n, 500 mg:n ja 750 mg:n kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava olemassa oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

Aikuiset:

- gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
 - keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe.
Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa siprofloksasiinia 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 gram-negatiivinen bakteeri
- komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus

Komplisoitumattoman akuutin virtsarakon tulehduksessa siprofloksasiinia tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- akuutti pyelonefriitti
- komplisoituneet virtsatietulehdukset
- bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- sukupuolielinten infektiot
 - gonokokin aiheuttama virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on herkkä *Neisseria gonorrhoeae*
 - lisäkives-kivestulehdus kun aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae* –bakteeri
 - sisäsynnytintulehdus kun aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae* –bakteeri

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

- maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- vatsansisäiset infektiot
- gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- pahanlaatuisen ulkokorvatulehdus
- luu- ja nivelinfektiot
- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi.

Lapset ja nuoret:

- *Pseudomonas aeruginosa* aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- komplisoituneet virtsatietulehdukset 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).

Bakteerilääkkeiden käytöstä annetut viralliset ohjeet on huomioitava.

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 siprofloksasiini-annoksia 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 (mukaan lukien mahdollinen alkuvaiheen parenteraalinen siprofloksasiinihoito)
alempien hengitysteiden infektiot		2x500mg - 2x750mg	7-14 vrk
ylempien hengitysteiden infektiot	kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2x500mg - 2x750mg	7-14 vrk
	krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2x500mg - 2x750mg	7-14 vrk
	pahanlaatuinen ulkokeratulehdus	2x750mg	28 vrk – 3 kk
virtsatieinfektiot	komplisoitumaton kystiitti	2x250mg – 2x500mg; premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n kerta-annosta	3 vrk
	komplisoitunut kystiitti, komplisoitumaton pyelonefriitti	2x500mg	7 vrk
	komplisoitunut pyelonefriitti	2x500mg – 2x750mg	vähintään 10 vrk, tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi) hoito voidaan jatkaa yli 21 vrk
	eturauhastulehdus	2x500mg – 2x750mg	2-4 viikkoa (akuutti), 4-6 viikkoa (krooninen)
sukupuolielinten infektiot	gonokokin aiheuttama uretriitti ja serisiitti	500 mg kerta-annoksena	1 vrk (kerta-annos)
	lisäkives-kivestulehdus, sisäsynnytintulehdus	2x500mg – 2x750mg	vähintään 14 vrk
ruoansulatuskanavan ja vatsansisäiset infektiot	bakteeriperäinen ripuli (mukaan lukien <i>Shigella</i> spp. paitsi <i>Shigella dysenteriae</i> tyyppi 1), turistiripulin empirinen hoito	2x500mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> tyyppin 1 bakteerien aiheuttama ripuli	2x500mg	5 vrk
	<i>Vibrio choleraen</i> aiheuttama ripuli	2x500mg	3 vrk
	lavantauti	2x500mg	7 vrk
	gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2x500mg – 2x750mg	5-14 vrk
iho- ja pehmytkudosinfektiot		2x500mg – 2x750mg	7-14 vrk
luuston ja nivelten infektiot		2x500mg – 2x750mg	korkeintaan 3 kk

Neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta. siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa	2x500mg – 2x750mg	hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilaalla on neutropeniaa
<i>Neisseria meningitidis</i> en aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito	500 mg kerta-annoksena	1 vrk (kerta-annos)
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	2x500mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> –bakteerille altistuminen on vahvistettu

Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (mukaan lukien mahdollinen alkuvaiheen parenteraalinen siprofloksasiinihoito)
kystinen fibroosi	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
komplisoituneet virtsatie-tulehdukset ja 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 <i>Bacillus anthracis</i> –bakteerille altistuminen on vahvistettu
muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	infektion tyyppin mukaan

lääkkäät potilaat

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

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

Kreatiniinipuhdistuma (mL/min/ 1,73 m ²)	Seerumin kreatiniini (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

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 tyhjään vatsaan.

Siprofloksasiinitabletteja ei saa ottaa maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien hedelmämeijerijäätelöiden (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 tizanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Vaikeat infektiot sekä gram-positiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiini yksistään ei sovellu vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla gram -positiivisten 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 sisäsynnytintulehdus voivat olla fluorokinoloneille resistenttien *Neisseria gonorrhoeae* -isolaattien aiheuttamia. Tämän vuoksi siprofloksasiinia saa käyttää gonokokin aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa vain, jos siprofloksasiinille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttama infektio on voitu sulkea pois. Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa siprofloksasiinin käyttöä pitäisi harkita vain yhdessä toisen hoitoon soveltuvan antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille

vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Virtsatieinfektiot

Escherichia coli (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinoloniresistenssi vaihtelee Euroopan Unionin alueella. Lääkkeen määrääjiä neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia coli* paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys. Pidempikestoiseen hoitoon verrattuna tehon oletetaan olevan heikompi siprofloksasiinin kerta-annoksella, jota voidaan käyttää komplisoitumattomassa kystiitissä premenopausaalisille naisille. Tämä on otettava huomioon etenkin silloin kun *Escherichia coli* resistenssin kinoloniresistenssin tiedetään olevan lisääntymässä.

Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektiosta 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).

Pediatriiset 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 kaksoissokko-tutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittavat, että lääke-valmisteeseen 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.

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. Siprofloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteiden määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Yliherkkyys

Yliherkkyttä 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 on käytettävä varoen *myastenia gravis* -potilaiden hoitoon sillä oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehduksista 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.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkö heikkenee tai ilmenee muita silmäoireita, silmälääkärin on konsultoitava välittömästi (ks. kohta 4.8).

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 kouristuskyynystä. Epileptisiä sarjakohtauksia (status epilepticus) on raportoitu. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Jo ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen saattaa esiintyä psyykkisiä reaktioita. Masennus tai psykoosi saattaa aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa itsemurha-ajatuksia ja johtaa itsemurhayrityksiin tai itsemurhaan. Siprofloksasiinihoito on tällöin 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 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 elektrolyytihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

lääkkäät potilaat sekä naiset voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia.

(Ks. kohdat 4.2 läkkäät potilaat, 4.5, 4.8 ja 4.9).

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, Takayasan arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

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

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

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 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 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 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 käyttää siprofloksasiinia.

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 fosfaatinsitoja (esim. sevelameeria), sukralfaattia tai antasideja ja voimakkaasti puskuroituja lääkkeitä (esim. didanosiiinitabletteja), 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 siprofloksasiinin 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 suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä ja tämän takia siprofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen tällä ei havaittu olevan vaikutusta.

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 koehenkilöillä 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 saman-aikaisesti 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 epätoivottu vaikutus 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 ksantiinijohdannaisten pitoisuuden suurenemista seerumissa.

Fenytoiini

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

Siklosporiini

Ohimenevää seerumin kreatiinipitoisuuden nousua on havaittu siprofloksasiinia ja siklosporiinia sisältävien lääkevalmisteiden yhteiskäytön aikana. Tämän vuoksi on tarpeen seurata näiden potilaiden seerumin kreatiinipitoisuuksia säännöllisesti (kahdesti viikossa).

K-vitamiiniantagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektiot, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida siprofloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalised ratio) nousuun. INR -arvoa on valvottava tavallista useammin siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariini, asenokumaroli, fenprokumoni tai fluindioni) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Glibenklamidi

Joissain tapauksissa siprofloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen annostelu voi voimistaa glibenklamidin vaikutusta (hypoglykemia).

Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450 1A2 –isoentsyymien estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa voi johtaa duloksetiinin AUC- ja C_{max} -arvojen kohoamiseen. Vaikka duloksetiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinistä tietoa, 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 ropinolin 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 lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 –isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö vähentää laskimoon annetun lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiinihoito 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- desmetyliklotsapiinipitoisuus 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

Sildenafiliin C_{max} - ja AUC-arvot nousivat noin kaksinkertaisiksi terveillä tutkimus-henkilöillä, joille oli annettu suun kautta samaan aikaan 50 mg sildenafiliä ja 500 mg siprofloksasiinia. Siksi varovaisuutta on noudatettava määrättäessä siprofloksasiinia samanaikaisesti sildenafiliin kanssa ottaen huomioon yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

Agomelatiini

Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että vahva CYP450 1A2 –isoentsyymin inhibiittori fluvoksamiini, estää agomelatiinin metaboliaa, minkä seurauksena agomelatiinin altistus kasvaa 60-kertaiseksi. Vaikka kliinisiä tutkimustuloksia mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin (kohtalainen CYP450 1A2 inhibiittori) kanssa ei ole, samankaltaisia vaikutuksia voidaan olettaa olevan näiden valmisteiden samanaikaisessa käytössä.

Tsolpideemi

Siprofloksasiinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa tsolpideemin plasmapitoisuutta, minkä takia 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 kypsyttömiin 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.

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 ≥ 1/1000 - < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10000 - < 1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10000	Esiintymistiheys ei tiedossa (ei arvioitavaa saatavilla olevien tietojen perusteella)
Infektiot		mykoottiset superinfektiot			
Veri ja imukudos		eosinofilia	leukopenia anemia neutropenia leukosytoosi trombosytopenia trombosytemia	hemolyyttinen anemia agranulosytoosi pansytopenia (henkeä uhkaava) luuydindepresio (henkeä uhkaava)	
Immuunijärjestelmä			allergiset reaktiot allerginen edeema / angioedeema	anafylaktinen reaktio anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4) seerumitaudin kaltainen reaktio	
Umpieritys					antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		anoreksia	hyperglykemia, hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt*		psyykomotorinen hyperaktiivisuus / levottomuus	sekavuus ja desorientaatio ahdistusreaktio epänormaalit unet depressio (joka voi johtaa itsemurha-ajatuksiin sekä itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4) hallusinaatiot	psykoottiset reaktiot (jotka voivat johtaa itsemurha-ajatuksiin sekä itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	mania, hypomania
Hermosto*		päänsärky huimaus unihäiriöt makuuainhäiriöt	tuntoharhat ja -häiriöt, heikentynyt tuntoaisti vapina epileptiset kohtaukset (ml. status epilepticus) (ks. kohta 4.4) huimaus	migreeni koordinaatiohäiriöt kävelyhäiriöt hajuaistin häiriöt kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valeskasvain (pseudotumor cerebri)	perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)

Silmät*			näköhäiriöt (esim. kahtena näkeminen)	värinäköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin*			tinnitus kuulon menetys / heikentynyt kuulo		

Sydän			takykardia		kammio-rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu lähinnä potilailla, joilla pitkän QT-ajan riskitekijöitä), pidentynyt QT-aika EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto			vasodilataatio hypotensio pyörtyminen	verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, ripuli	oksentelu maha- ja alavatsakivut, dyspepsia, ilmavaivat	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti, mukaan lukien pseudomembranootin koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	haimatulehdus	
Maksa ja sappi		transaminaasi- ja bilirubiini- arvojen suurentuminen	maksan vajaatoiminta keltaisuus hepatiitti	maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa yksittäistapauksissa) (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudος		ihottuma kutina urtikaria	valoherkkyysoireyhtymät (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 märkärakkulainen ihottuma, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		lihaksiin ja luustoon liittyvä särky (esim. särky raajoissa, selässä,	lihassärky niveltulehdus lihasjänteyden ja -kouristusten lisääntyminen	lihasheikkous jännitulehdus jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4)	

		rintakipu) nivelsärky		<i>myastenia gravis</i> – 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	turvotus hikoilu (hyperhidroosi)		
Tutkimukset		veren fosfataasitason nousu	amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (potilailla, joita hoitetaan K-vitamiiniantagonisteilla)

*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. 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 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 (esim. mahahuuhtelu, lääkehiilen anto) lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava. 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: fluorokinolonit
ATC-koodi: J01MA02

Vaikutustapa

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerisena aineena 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.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen-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 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 kliiniseen resistenssiin luokan monille tai kaikille vaikuttaville aineille.

Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin vaikuttavien aineiden effluksipumppu-mekanismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan vaikuttavien aineiden fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin vaikuttavaa 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-suositukset

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriae</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> ja <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>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Lajista riippumattomat raja-arvot*	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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, jolle 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 lääkineen käyttökelpoisuuden joidenkin infektioyppien hoidossa.

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

YLEENSÄ HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Mobiluncus</i>

<p>Muut mikro-organismit</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)</p> <p><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p>HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT</p>
<p><u>Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)</p> <p><i>Staphylococcus spp.*</i> (2)</p>
<p><u>Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>⁺</p> <p><i>Burkholderia cepacia</i>⁺⁺</p> <p><i>Campylobacter spp.</i>⁺⁺</p> <p><i>Citrobacter freundii</i>[*]</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>[*]</p> <p><i>Escherichia coli</i>[*]</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>[*]</p> <p><i>Morganella morganii</i>[*]</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>[*]</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>[*]</p> <p><i>Proteus vulgaris</i>[*]</p> <p><i>Providencia spp.</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>[*]</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i>[*]</p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u></p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i></p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</p>
<p><u>Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u></p> <p>paitsi: kuten edellä lueteltu</p>
<p><u>Muut mikro-organismit</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.</p> <p>+ Resistenssiarvo $\geq 50\%$ 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 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</p>

tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon).
(2): Metisilliinille resistentti *S. aureus* on ovat hyvin usein resistentti myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

100–750 mg kerta-annosten jälkeen seerumin huippupitoisuudet (C_{max} -arvot) olivat 0,56–3,7 mg/l. Seerumipitoisuus suurenee suhteessa annokseen 1000 mg:n annokseen saakka. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus 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.

Jakaantuminen

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 (epiteelimesteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsatessa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonais-pitoisuudet 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 munuaisten kautta ja 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 (M ₁ -M ₄)	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 sekreetion sekä myös metabolisaation kautta. 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen sapen kautta. Sappinesteen siprofloksasiinipitoisuus on korkea.

Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on vain vähän käytettävissä.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa C_{max} - ja AUC-arvot olleet ikäsidonaisia (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 siprofloksasiinia 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 oraalisuspension 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. Fotomutageenisuus-/fotokarsinogeenisuus-tiedot viittaavat siprofloksasiinin vähäiseen fotomutageenisuuteen 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 rasitusta. 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

Mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 400, titaanidioksidi (E 171).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

PVC/alumiini-läpipainopakkaus: 5 vuotta
HDPE-purkki (250 mg ja 500 mg): 4 vuotta

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaus:

250 mg: 1, 6, 8, 8x1,10, 10x1, 16, 16x1, 20, 20x1, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

500 mg ja 750 mg: 1, 2, 8, 8x1,10, 10x1, 16, 16x1, 20, 20x1, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki:

250 mg ja 500 mg: 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

250 mg: 16979

500 mg: 16980

750 mg: 16981

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.3.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.10.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.11.2019