

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Ranbaxy 500 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää siprofloksasiinihydrokloridia vastaten 500 mg siprofloksasiinia.

Apuaineet, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella tablettia merkintä ”500” ja toinen puoli sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Ranbaxy 500 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava olemassa oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
 - keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe
 - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
 - pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen, varsinkin jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
- Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti
- Lisäkives-kivestulehdus mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Sisäsynnytintulehdus mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset.

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

- Maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- Neutropeniaa sairastavien potilaiden infektioiden hoito
- Neutropeniaa sairastavien potilaiden infektioiden estohoito

- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Lapset ja nuoret:

- Kystiseen fibroosiin liittyvät *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamat bronkopulmonaaliset infektiot
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot ja 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

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*- tai *Staphylococci*-bakteerien) aiheuttamien infektioiden hoito saattaa edellyttää suurempia siprofloksasiiniannoksia ja samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

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

Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen 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 750 mg	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 kystiitti	2 x 250 mg– 2 x 500 mg	3 vrk
		Premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n yksittäisannosta	

	Komplisoitunut kystiitti, komplisoitumaton 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 sisäsynnyntulehdus	2 x 500 mg– 2 x 750 mg	Vähintään 14 vrk
Maha-suolikanavan infektiot ja vatsansisäiset infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp. -bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, vaikean turistiripulin empiirinen hoito	2 x 500 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerien 1-tyyppin 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 sairastavien potilaiden infektiot tai estohoito. 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

Lapset ja nuoret

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
Kystinen fibroosi	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset 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/annos	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	Infektion tyypin mukaan

Läkkäät potilaat:

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min/1,73 m ²]	Seerumin kreatiniini [μmol/l]	Suonensisäinen 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

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten ja/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.

Siprofloksasiini-tabletteja ei saa ottaa maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien hedelmämeijerijäätelöiden (esim. appelsiinimeijerijäätelön, 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 tuotteen apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeat infektiot sekä grampositiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiinimonoterapia 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

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

Vatsansisäiset infektiot

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).

Lapset ja nuoret

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

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot 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 liittyväksi epäillyn 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.

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. Hoito 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 kinolonihoidon 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.

Siprofloksasiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä jännetulehdusta ja jätteen repeämiä (erityisesti akillesjänteen), jotka ovat joskus molemminpuolisia. Näitä oireita saattaa ilmetä jo 48 tunnin hoidon jälkeen. Jännesairauksien riski saattaa olla suurempi iäkkäillä potilailla tai samanaikaisesti kortikosteroideja saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla esiintyy jännetulehduksen oireita (esim. kivuliasta turvotusta tai tulehdusreaktioita), siprofloksasiinihoito on keskeytettävä. Kyseinen raaja on pidettävä levossa.

Siprofloksasiinia on käytettävä varoen myasthenia gravis -potilaiden hoitoon (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 kouristuskykyä. Ei-kouristuksellista status epilepticusta on raportoitu. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä.

Jos potilaalla esiintyy kohtaus, Ciprofloxacin Pfizer -hoito 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.

Siprofloksasiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu polyneuropatiatapauksia (perustuu neurologisiin yksinään tai yhdessä esiintyviin oireisiin, kuten kipuun, kuumotukseen, aistihäiriöihin tai lihasheikkouteen). Siprofloksasiinihoito on peruuttamattoman tilan kehittymisen välttämiseksi keskeytettävä potilailla, joilla esiintyy neuropaattisia oireita, kuten kipua, kuumotusta, pistelyä, tunnottomuutta ja/tai heikkoutta (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),
- iäkkäille potilaille,
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia) (Ks. kohdat 4.2 *Iäkkäät potilaat*, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibioottikoliittiin (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 virtsatie

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, ropinirolin, titsanidiinin ja duloksetiinin) 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 lääkevalmisteiden 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 fosfaattisitojia (esim. sevelameeria), sukralfaattia tai antasideja ja voimakkaasti puskuroituja lääkkeitä (esim. didanosini-tabletteja), 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 valmisteiden 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.

Probenisidi

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.

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 ksantiinijohdannaisten pitoisuuden suurenemista seerumissa.

Fenytoiini

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

NSAIDt

Eläinkokeissa on todettu, että erittäin korkeiden kinoloniannosten ja tiettyjen tulehduskipulääkkeiden (mutta ei asetyylisalisyylihapon) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa kouristuksia.

Siklosporiini

Ohimenevää plasman kreatiinipitoisuuden nousua on kuvattu siklosporiinin ja siprofloksasiinin yhteiskäytön aikana. Näillä potilailla plasman kreatiinipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti.

Esilääkkeet

Suosittelaaan, että esilääkkeinä käytettäviä opiaatteja (kuten papaveriini) tai opiaattiesilääkkeitä, joita käytetään yhdessä antikolinergisten esilääkkeiden kanssa (kuten atropiini tai hyoskiinihydrobromidi) ei tulisi käyttää samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa, koska siprofloksasiinin pitoisuudet seerumissa laskevat. Siprofloksasiinin ja bentsodiatsepiinia sisältävien esilääkkeiden yhteiskäyttö ei vaikuta siprofloksasiinin pitoisuuteen plasmassa. Kuitenkin diatsepaamin (ja yksittäistapauksissa midatsolaamin) puhdistuma on pienentynyt ja puoliintumisaika pidentynyt siprofloksasiinihoidon aikana. Tämän vuoksi suositellaan, että bentsodiatsepiinihoitoa seurataan huolellisesti.

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 profloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa suositellaan valvottavan tavallista useammin siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistin (kuten varfariinin, asenokumarolin, fenprokumonin tai fluidionin) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Glibenklamidi

Siprofloksasiinin ja glibenklamidin yhteiskäyttö saattaa lisätä tietyissä tapauksissa glibenklamidin vaikutusta aiheuttaen hypoglykemiaa.

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 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 samanaikainen lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) 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-desmetyyliklotsapiinipitoisuus suureni 31 %.

Klotsapiinin annostusta on siksi seurattava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini-klotsapiini -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Meksiletiini

Siprofloksasiinin ja meksiletiinin yhteiskäyttö saattaa nostaa plasman meksiletiinipitoisuutta.

Sildenafil

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.

4.6 Fertilitetti, 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.

Siprofloksasiini-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 ≥ 1/1 000 – < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Infektiot	-	Mykoottiset superinfektiot	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	-	-
Veri ja imukudos	-	Eosinofilia	Leukopenia Anemia Neutropenia Leukosytoosi Trombosytopenia Trombosytomia	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). Seerumi-taudin kaltainen reaktio	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	-	Anoreksia	Hyperglykemia	-	-
Psyykkiset häiriöt	-	Psyko-motorinen hyperaktiivisuus / levottomuus	Sekavuus ja des-orientaatio 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)	-
Hermosto	Väsymys	Päänsärky Huimaus Unihäiriöt Makuu- ja tunnistushäiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Epileptiset kohtaukset (mukaan lukien eikouristuksellinen status epilepticus) (ks. kohta 4.4) Huimaus	Migreeni Koordinaatiohäiriöt Haparointi Kävelyhäiriöt Hajuhermon häiriöt Kallon-sisäisen paineen lisääntyminen Painajaiset Ahdistus	Perifeerinen neuropatia (ks. kohta 4.4)
Silmät	-	-	Näköhäiriöt (esim. diplopia)	Värinäköhäiriöt	-
Kuulo ja	-	-	Tinnitus	-	-

tasapaino- elin			Kuulon menetys/ heikentynyt kuulo		
Sydän	-	Sydämen tykytys	Takykardia	Kuumat aallot	Kammion rytmihäiriö, torsade de pointes (raportoitu lähinnä potilailla, joilla on pitkän QT- ajan riskitekijöitä) pidentynyt QT-aika EKG:ssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto	-	-	Vaso- dilataatio Hypotensio Synkopee	Vaskuliitti	-
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina	-	Keuhko- embolia, nenäveren- vuoto, veriyskös, hikka	Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)	-	-
Ruoan- sulatus- elimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja alavatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	-	Pankreatiitti	-
Maksa ja sappi	-	Trans- aminaasi- arvojen suurentu- minen Bilirubiini- arvojen suurentu- minen	Maksan vajaatoiminta Kolestaat- tinen keltaisuus Hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaa- toiminnaksi erittäin harvoissa tapauksissa) (ks. kohta 4.4)	-
Iho ja ihonalainen kudos	-	Ihottuma Kutina Urtikaria	Valo- herkkyys- reaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiat Erythema multiforme Erythema nodosum	Akuutti yleistynyt märkärakku- lainen eksanteema

				Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	Muskulo-skeletaalinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu) Artralgia, Nivelten turvotus	Lihassärky Artriitti Lihaskramppeiden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashyppäisyys 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	Epänormaali protrombiinitaso Amylaasitason nousu	-	INR-arvon suurentuminen (K-vitamiinin antagonistia saaneilla)

Pediatriset potilaat

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

4.9 Yliannostus

Lievän 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 mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto, lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä 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: J01 MA 02

Vaikutusmekanismi:

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

PK/PD-suhde:

Teho määräytyy ensisijaisesti seerumin siprofloksasiinin enimmäispitoisuuden (C_{max} -arvon) ja taudinaiheuttajakakteerin 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 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 effluksimeکانismit saattavat vaikuttaa herkkyteen siprofloksasiinille.

Qnr-geenien koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

Antibakteerisen vaikutuksen kirjo:

Herkät kannat voidaan erottaa kohtalaisesti herkeistä 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 spp.</i> 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
<i>Lajista riippumattomat raja-arvot*</i>	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 herkkyydestä 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 infektiotyyppien hoidossa.

Lajien ryhmittely siprofloksasiiniherkkyyden 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 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>

<p><i>Moraxella catarrhalis</i>*</p> <p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Pasteurella spp.</i></p> <p><i>Salmonella spp.</i>*</p> <p><i>Shigella spp.</i> *</p> <p><i>Vibrio spp.</i></p> <p><i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u></p> <p><i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Muut mikro-organismit</u></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 grampositiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)</p> <p><i>Staphylococcus spp.</i> *(2)</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset 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 grampositiiviset mikro-organismit</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><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></p> <p><i>Ureaplasma urealitycum</i></p>

* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.

- + Resistenssiarvo $\geq 50\%$ vähintään yhdessä EU-maassa
- (\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan
- (1): Inhaloitujen *Bacillus anthracis* -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. Käyttösuositukset ihmisillä perustuvat *in vitro* -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon).
- (2): Metisilliinille resistentti *S. aureus* on 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 siprofloksasiinitablettien sisältämä siprofloksasiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa ohutsuoilesta. 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 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.

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 (epiteelinteessä, 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.

Metabolia

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.

Erittyminen oraalisen annon jälkeen (% siprofloksasiiniannoksesta):

44,7 % erittyy virtsaan siprofloksasiinina ja 11,3 % metaboliitteina. Lisäksi 25,0 % erittyy ulosteeseen siprofloksasiinina ja 7,5 % metaboliitteina.

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 metabolian 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 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 ennakoitu keskimääräinen 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. Fotomutageenisuus-/fotokarsinogeenisuustiedot 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 eläinten suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasiitusta. Täysikasvuissa 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:

Mikrokiteinen selluloosa

Maissitärkkelys

Magnesiumstearaatti

Talkki

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A).

Päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tabletit ovat saatavissa läpipainopakkauksissa, jotka koostuvat:

- Läpipainopakkaus (PVdC/PVC), jossa alumiinifoliotausta tai
- Kylmämuovattu läpipainopakkaus (kerrokset ulkoa sisäänpäin: orientoitu polyamidi/alumiinifolio/kova PVC -kalvo), jossa kuumasaumauslakalla päällystetty alumiinifoliotausta.

Pakkauskoot: 1, 8, 10, 16, 20, 32 ja 100 tablettia pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ranbaxy (UK) Limited, Building 4, Chiswick Park, London W4 5YE, Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.06.2002

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.2011