

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ciprofloxacin Olainfarm, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ciprofloxacin Olainfarm, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ciprofloxacin Olainfarm 250 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 291,50 mg tsiprofloksatsiinvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 250 mg tsiprofloksatsiinile.

Ciprofloxacin Olainfarm 500 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 583 mg tsiprofloksatsiinvesinikkloriidmonohüdraati, mis vastab 500 mg tsiprofloksatsiinile.

INN: *Ciprofloxacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ciprofloxacin Olainfarm 250 mg:

Valged või kollakad, 11 mm ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega poolitusjoonega tabletid, märgisega "4" ühel poolel.

Ciprofloxacin Olainfarm 500 mg:

Valged või kollakad, 19,1 x 7,6 mm piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega poolitusjoonega tabletid, märgisega "5" ühel poolel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsiprofloksatsiini tabletid on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Enne raviga alustamist tuleb erilist tähelepanu pöörata olemasolevale informatsioonile tsiprofloksatsiini resistentsuse kohta.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Täiskasvanud

- Gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonid:
 - kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine,

- bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi või bronheктаasia korral,
- pneumoonia.

Ciprofloxacin Olainfarm võib kasutada kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemise korral ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.

- Krooniline mädane keskkõrvapõletik.
- Kroonilise sinusiidi ägenemine, eriti kui need on põhjustatud gramnegatiivsetest bakteritest.
- Äge tüsistumata tsüstiit.

Ciprofloxacin Olainfarm võib kasutada ägeda tüsistumata tsüstiidi korral ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.

- Äge püelonefriit.
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid.
- Bakteriaalne prostatiit.
- Suguteede infektsioonid:
 - *Neisseria gonorrhoeae* poolt põhjustatud gonokokiline uretriit ja tservitsiit,
 - epididümiit-orhiit, sh ravimile tundliku *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud,
 - väikevaagnapõletik, sh ravimile tundliku *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.
- Mao-sooletrakti infektsioonid (nt reisikõhulahtisus).
- Kõhuõõne infektsioonid.
- Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud naha ja pehmete kudede infektsioonid.
- Pahaloomuline väliskõrvapõletik.
- Luude ja liigeste infektsioonid.
- *Neisseria meningitidis*'e põhjustatud invasiivsete infektsioonide profülaktika.
- Siberi katku kopsuvorm (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi).

Tsiprofloksatsiini võib kasutada neutropeeniaga patsientidel, kellel on palavik, mis arvatavalt on tingitud bakteriaalsest infektsioonist.

Lapsed

- *Pseudomonas aeruginosa* poolt põhjustatud bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosiga patsientidel.
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit.
- Siberi katku kopsuvorm (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi).

Vajadusel võib tsiprofloksatsiini kasutada lastel ja noorukitel raskete infektsioonide raviks.

Ravi võivad alustada ainult arstid, kellel on laste ja noorukite tsüstilise fibroosi ja/või raskete infektsioonide ravi kogemusi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuse suuruse määravad infektsiooni näidustus, selle raskusaste ja koht, haigustekitaja(te) tundlikkus tsiprofloksatsiini suhtes, patsiendi neerufunktsioon ning lastel ja noorukitel kehakaal.

Ravi kestus sõltub haiguse raskusest ning selle kliinilisest ja bakterioloogilisest kulust.

Teatud bakterite (nt *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* või *Staphylococci*) põhjustatud infektsioonide ravi puhul võib tekkida vajadus tsiprofloksatsiini suuremate annuste ning teiste sobivate antibakteriaalsete preparaatide samaaegse manustamise järele.

Teatud infektsioonide (nt väikevaagnapõletik, kõhuõõne infektsioonid, infektsioonid neutropeeniaga patsientidel ning luude ja liigete infektsioonid) ravi puhul võib sõltuvalt haigustekitajast ilmned vajadus teiste sobivate antibakteriaalsete preparaatide samaaegse manustamise järele.

Täiskasvanud

Näidustused		Ööpäevane annus (mg)	Ravi kogukestus (võib sisaldada esialgset parenteraalset ravi tsiprofloksatsiiniga)
Alumiste hingamisteede infektsioonid		500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Kroonilise sinusiidi ägenemine	500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
	Krooniline mädane keskkõrvapõletik	500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
	Pahaloomuline väliskõrvapõletik	750 mg kaks korda ööpäevas	28 päeva kuni 3 kuud
Kuseteede infektsioonid (vt lõik 4.4)	Tüsistumata tsüstiit	250...500 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
	Premenopausaalsetel naistel võib kasutada ühekordset 500 mg annust		
	Tüsistunud tsüstiit, tüsistumata põelonefriit	500 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Tüsistunud põelonefriit	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 10 päeva, mõningatel juhtudel võib kasutada rohkem kui 21 päeva (nt abstsess)
	Prostatiit	500...750 mg kaks korda ööpäevas	2...4 nädalat (äge) kuni 4...6 nädalat (krooniline)
Suguelundite infektsioonid	Gonokokiline uretriit ja tservitsiit	500 mg ühekordse annusena	1 päev (üksikannus)
	Epididümiit-orhiit ja väikevaagnapõletik	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 14 päeva
Mao-sooletrakti ning kõhuõõne infektsioonid	Bakteriaalsete patogeene (sh <i>Shigella</i> spp, kuid mitte <i>Shigella dysenteriae</i> 1. tüüp) põhjustatud kõhulahtisus ning raske "reisijate kõhulahtisuse" empiiriline ravi	500 mg kaks korda ööpäevas	1 päev
	<i>Shigella dysenteriae</i> 1. tüüpi põhjustatud kõhulahtisus	500 mg kaks korda ööpäevas	5 päeva
	<i>Vibrio cholerae</i> põhjustatud kõhulahtisus	500 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
	Kõhutüüfus	500 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva

	Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud kõhuõõne infektsioonid	500...750 mg kaks korda ööpäevas	5...14 päeva
	Naha ja pehmete kudede infektsioonid	500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
	Luude ja liigeste infektsioonid	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Maksimaalselt 3 kuud
	Arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist põhjustatud palavikuga neutropeenilised patsiendid. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos sobivate antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga vastavalt kohalikule juhendile	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Ravi tuleb jätkata neutroopenia taandumiseni
	<i>Neisseria meningitidis</i> 'e põhjustatud invasiivsete infektsioonide profülaktika	500 mg ühekordse annusena	1 päev (ühekordne annus)
	Siberi katku kopsuvormi kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes on võimelised ravi suukaudselt manustama, kui see on kliiniliselt vajalik. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik	500 mg kaks korda ööpäevas	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> 'ega kokkupuute kinnitust

Lapsed

Näidustus	Ööpäevane annus (mg)	Ravi kogukestus (võib sisaldada esialgset parenteraalset ravi tsiprofloksatsiiniga)
Tsüstiline fibroos	20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 750 mg annuse kohta.	10...14 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit	10...20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 750 mg annuse kohta.	10...21 päeva
Siberi katku kopsuvormi kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes on võimelised ravi suukaudselt manustama, kui see on kliiniliselt vajalik. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik	10...15 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 500 mg annuse kohta.	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> 'ega kokkupuute kinnitust
Teised rasked infektsioonid	20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 750 mg annuse kohta.	Vastavalt infektsioonide tüübile

Eakad patsiendid

Eakatele patsientidele manustatav annus peab olema vastavuses haiguse raskusastme ja patsiendi kreatiini kliirensiga.

Neeru- ja maksafunktsiooni häirega patsiendid

Soovituslikud alg- ja säilitusannused häirunud neerufunktsiooniga patsientidele:

Kreatiini kliirens (ml/min/1,73 m²)	Seerumi kreatiiniin (mikromol/l)	Suukaudne annus (mg)
> 60	< 124	Vaata tavaline annustamine
30...60	124...168	250...500 mg iga 12 tunni järel
< 30	> 169	250...500 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi patsiendid	> 169	250...500 mg iga 24 tunni järel (pärast dialüüsi)
Peritoneaaldialüüsi patsiendid	> 169	250...500 mg iga 24 tunni järel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Annustamist neeru- ja/või maksafunktsiooni kahjustusega lastele ei ole uuritud.

Manustamisviis

Tabletid tuleb neelata alla ilma närimata, koos vedelikuga. Neid võib võtta sõltumata söögiaegadest. Ravimi võtmisel tühja kõhuga imendub toimeaine kiiremini. Tsiprofloksatsiini tablette ei tohi võtta koos piimatoodetega (nt piim, jogurt) või mineraalainetega rikastatud puuviljamahladega (nt kaltsiumiga rikastatud apelsinimahl) (vt lõik 4.5).

Rasketel juhtudel või kui patsient ei ole võimeline tablette võtma (nt enteraalsetel toitmisel patsient) soovitatakse alustada tsiprofloksatsiini veenisisesel manustamisega kuni ravimi suukaudne annustamine on võimalik.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsiprofloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem esinenud kinolooni ja fluorokinolooni sisaldavate ravimite kasutamisel tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel tohib alustada ravi tsiprofloksatsiiniga ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ning pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud tõsised kõrvaltoimed

Kinolooni ja fluorokinolooni saavatel patsientidel (nende east ja olemasolevatest riskiteguritest olenemata) on väga harva teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meelelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb tsiprofloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

Rasked infektsioonid ning grampositiivsete ja anaeroobsete patogeenide põhjustatud segainfektsioonid
Tsiprofloksatsiini monoterapia ei sobi raskete ning oletatavalt grampositiivsete või anaeroobsete patogeenide põhjustatud infektsioonide raviks. Sellistel juhtudel tuleb tsiprofloksatsiini manustada koos teiste sobivate antibakteriaalsete preparaatidega.

Streptokokk-infektsioonid (sh *Streptococcus pneumoniae*)

Väikese efektiivsuse tõttu ei soovitata tsiprofloksatsiini streptokokk-infektsioonide raviks kasutada.

Suguteede infektsioonid

Gonokokkidest põhjustatud uretriit ja tservitsiit, epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste põhjustajaks võib olla fluorokinolooni suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae*.

Seetõttu tuleb tsiprofloksatsiini manustada gonokokkidest põhjustatud uretriidi või tservitsiidi raviks ainult siis, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae* esinemine on välistatud.

Epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste korral tuleb tsiprofloksatsiini kasutada empiiriliselts ainult koos mõne teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tsefalosporiin), välja arvatud, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae* esinemine on välistatud. Kui kolmanda ravipäeva järel ei ole kliinilist paranemist märgata, tuleb ravi uuesti üle vaadata.

Kuseteede infektsioonid

Escherichia coli, mis on sagedasim kuseteede infektsiooni põhjustav patogeen, resistentsus fluorokinoloonide suhtes varieerub Euroopa Liidu piires. Arstidel soovitatakse arvestada *Escherichia coli* piirkondliku resistentsuse esinemist fluorokinoloonide suhtes.

Tsiprofloksatsiini ühekordne annus, mida võib kasutada tüsistumata tsüstiidi raviks premenopausaalses eas naistel, on väiksema efektiivsusega kui pikemaajalisem ravi. Seda kõike tuleb arvestada seoses suureneva *Escherichia coli* resistentsusega kinoloonide suhtes.

Kõhuõõne infektsioonid

Andmed tsiprofloksatsiini efektiivsuse kohta kõhuõõne infektsioonide postoperatiivses raviks on piiratud.

Reisikõhulahtisus

Tsiprofloksatsiini valiku puhul tuleb arvestada teavet külalastatava riigi oluliste patogeenide resistentsuse kohta tsiprofloksatsiini suhtes.

Luude ja liigeste infektsioonid

Sõltuvalt mikrobioloogilise analüüsi tulemustest tuleb tsiprofloksatsiini kasutada kombinatsioonis teiste antibakteriaalsete preparaatidega.

Siberi katku kopsuvorm

Ravimi kasutamine inimestel põhineb *in vitro* tundlikkuse ja katseloomadelt saadud andmetel ning lisaks inimestelt saadud piiratud andmetel. Raviarstid peavad tutvuma riiklike ja/või rahvusvaheliste juhenditega siberi katku ravi kohta.

Lapsed

Tsiprofloksatsiini kasutamisel lastel ja noorukitel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid. Ravi tsiprofloksatsiiniga võivad alustada ainult arstid, kellel on kogemusi tsüstilise fibroosi ja/või raskete infektsioonide raviks lastel ja noorukitel.

Katsetes noorloomadega selgus, et tsiprofloksatsiin võib põhjustada kandvate liigeste artropaatiat. Lastel läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas tsiprofloksatsiini uuringus (tsiprofloksatsiin: n=335,

keskmise vanus = 6,3 aastat; võrdlusrühm: n=349, keskmine vanus=6,2 aastat; vanuse vahemik = 1 kuni 17 aastat) ohutusandmete põhjal oli ravimiga arvatavalt seotud artropaatia (hinnatud liigesega seotud kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal) juhtude sagedus +42 päeval 7,2% ja 4,6%. Üheaastasel jälgimisel oli ravimiga seotud artropaatia sagedus vastavalt 9,0% ja 5,7%. Ravimiga arvatavalt seotud artropaatia juhtude sagenemine aja jooksul ei olnud rühmade vahel statistiliselt oluline. Ravi tuleb alustada vaid kasu ja riskide hoolika kaalumise järel, arvestades liigese ja/või ümbritsevate kudede seotud kõrvaltoimete võimalust (vt lõik 4.8).

Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral

Kliinilised uuringud on hõlmanud 5..17-aastaseid lapsi ja noorukeid. 1...5-aastaste laste ravimises on olemasolev kogemus piiratud.

Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja püelonefriit

Kuseteede infektsioonide puhul tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga kaaluda juhul, kui teisi ravimeid ei saa kasutada. Ravi peab põhinema mikrobioloogilise analüüsi tulemustel. Kliinilistes uuringutes on osalenud 1...17-aastased lapsed ja noorukid.

Teised spetsiifilised rasked infektsioonid

Teised rasked infektsioonid vastavalt kohalikele ravijuhistele või pärast hoolikat kasu-riski hindamist, kui teisi ravimeid ei saa kasutada või konventsionaalse ravi ebaõnnestumise järel ning kui mikrobioloogiline analüüs saab õigustada tsiprofloksatsiini kasutamist.

Tsiprofloksatsiini kasutamist selliste spetsiifiliste raskete infektsioonide ravis, mida ei ole ülal nimetatud, ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ning kliiniline kogemus on piiratud. Seega tuleb nende infektsioonidega patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Ülitundlikkus

Esimese annuse järel võib ilmned ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone (sh anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid) (vt lõik 4.8), mis võivad olla eluohtlikud. Sellise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga lõpetada ning vajalik on vastav ravi.

Düsglükeemia

Sarnaselt kõigile kinoloonidele on teatatud vere glükoosisalduse häiretest, sh nii hüpoglükeemiast kui hüperglükeemiast (vt lõik 4.8); seda peamiselt diabeetikutel, kes saavad samaaegset ravi suukaudsete hüpoglükeemiliste ainete (nt glibenklamiid) või insuliiniga. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Diabeetikutel on soovitatav vere glükoosisaldust hoolikalt jälgida.

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Üldiselt ei tohi tsiprofloksatsiini kasutada neil patsientidel, kel on tekkinud kinoloonraviga seoses kõõlushaigusi. Ometi võib väga harvadel juhtudel haigustekitajate mikrobioloogilise analüüsi ning ravist saadava riski/kasu tasakaalu hindamise järel tsiprofloksatsiini nendele patsientidele teatud raskete infektsioonide raviks määrata. Mikrobioloogilised andmed võivad tsiprofloksatsiini kasutamist õigustada eriti sellisel juhul, kui standardravi osutub ebapiisavaks või kaasneb bakteriaalne resistentsus.

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega, kuid teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja –rebendi tekkerisk on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel ja samaaegselt kortikosteroidravi saavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist.

Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravimeetodit. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroide kasutada.

Lihaste ja luustiku süsteem

Patsientidel, kellel on *Myasthenia gravis*, tuleb tsiprofloksatsiini kasutada ettevaatusega, sest sümptomid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Nägemishäired

Nägemishäirete tekkimisel või mis tahes muude silmatoimete esinemisel tuleb viivitamatult konsulteerida silmaarstiga.

Valgustundlikkus

Tsiprofloksatsiin on põhjustanud valgustundlikkuse reaktsioone. Tsiprofloksatsiini saavatel patsientidel soovitatakse ravi ajal hoiduda otsese ulatusliku päikese või UV-kiirguse käes viibimisest (vt lõik 4.8).

Kesknärvisüsteem

Teadaolevalt vallandab tsiprofloksatsiin sarnaselt teistele kinoloonidele krambihogusid või alandab krambiläve. On teatatud *status epilepticus*'e juhtudest. Krambihogude teket soodustada võivate kesknärvisüsteemi haigustega patsientidel tuleb tsiprofloksatsiini kasutada ettevaatusega. Krambihoo tekkides tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada (vt lõik 4.8). Isegi esimese tsiprofloksatsiini annuse manustamise järel võivad ilmneda psühhiaatrilised reaktsioonid. Harvadel juhtudel võib depressioon või psühhos muutuda suitsiidimõteteks, mis võivad kulmineeruda suitsiidikatsse või lõpuleviidud suitsiidiga. Sellistel juhtudel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada.

Perifeerne neuropaatia

Kinoloone ja fluorokinoloone saanud patsientidel on teatatud sensoorse või sensomotoorse polüneuropaatia juhtudest, mis avaldusid paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkusena. Vältimaks pöördumatute seisundite teket, tuleb patsiente, kes saavad ravi tsiprofloksatsiiniga, juhendada, et kui neil tekivad neuropaatia sümptomid nt valu, põletustunne, surin, tuimus või nõrkus, siis nad teavitaksid sellest oma arsti enne ravi jätkamist (vt lõik 4.8).

Aordi aneurüsm ja dissektsioon ning südameklapi regurgitatsioon/puudulikkus

Epidemioloogilised uuringud näitavad fluorokinoloonide manustamise järgset suurenenud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni riski, eriti vanemate patsientide puhul, ning suurenenud aordi- ja mitraalklapi regurgitatsiooni riski. Fluorokinoloone saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleks fluorokinoloone alles pärast hoolikat kasu ja riski hindamist ning pärast teiste ravivõimaluste kaalumist kasutada patsientidel, kelle perekonnas esineb aneurüsme või kaasasündinud südameklapihaiguseid, või patsientidel, kellel on juba diagnoositud aordi aneurüsm ja/või dissektsioon või südameklapihaigus, või kellel on teiste riskitegurite või seisundite olemasolul eelsoodumus

- nii aordi aneurüsmiks ja dissektsiooniks kui ka südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt sidekoehäired, nagu Marfani sündroom või Ehlers-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Behçeti tõbi, hüpertensioon, reumatoidartriit) või lisaks
- aordi aneurüsmiks ja dissektsiooniks (nt vaskulaarsed häired, nagu Takayasu arteriit või hiidrakuline arteriit või diagnoositud ateroskleroos või Sjögreni sündroom) või lisaks
- südameklapi regurgitatsiooniks/puudulikkuseks (nt infektsioosne endokardiit).

Aordi aneurüsmi ja dissektsiooni ning nende lõhkemise oht võib olla suurem ka patsientidel, keda ravitakse samal ajal süsteemsete kortikosteroididega.

Patsientidele peab soovitama, et äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral tuleb kohe konsulteerida erakorralise meditsiini osakonna arstiga.

Patsientidel tuleks soovitada ägeda hingelduse, südamepekslemise taastekkimise või kõhu- või alajäsemete piirkonnas turse tekkimisel viivitamatult arsti poole pöörduda.

Südame häired

Fluorokinolonide, sh tsiprofloksatsiini kasutamisel on vajalik ettevaatus patsientide puhul, kellel esineb teadaolevalt risk QT-intervalli piknemiseks, näiteks:

- kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom
- samaaegne ravimite kasutamine, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid)
- korrigeerimata elektrolüütide tasakaaluhäired (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia)
- südamehaigused (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia).

Eakad patsiendid ja naissoost patsiendid võivad olla tundlikumad ravimite QTc-intervalli pikendava toime suhtes. Seetõttu tuleb fluorokinolonide, sealhulgas tsiprofloksatsiini kasutamisel nimetatud patsientide populatsioonis olla ettevaatlik.

(vt lõigud 4.2 Eakad patsiendid, 4.5, 4.8, ja 4.9).

Hüpoplükeemia

Nagu teiste kinolonide puhul, on hüpoplükeemiast teatatud peamiselt diabeediga patsientidel, eriti eakatel. Kõikidel diabeediga patsientidel on soovitatav hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine (vt lõik 4.8).

Seedetrakt

Ravi ajal või pärast seda (sh mitu nädalat pärast ravi) tekkinud raske ja püsiv kõhulahtisus võib viidata antibiootikumraviga seotud koliidile (eluohulik võimaliku fataalse lõppega) ning vajab kohest ravi (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb tsiprofloksatsiini manustamine kohe lõpetada ja alustada asjakohase raviga. Antiperistaltiliste ravimite kasutamine on sel juhul vastunäidustatud.

Neerud ja kuseteed

Teatatud on tsiprofloksatsiini kasutamisega seotud kristalluriast (vt lõik 4.8). Tsiprofloksatsiini saavad patsiendid peavad olema hästi hüdreeritud ja neil tuleb vältida uriini muutumist liiga aluseliseks.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuna tsiprofloksatsiin eritub neerude kaudu peamiselt muutumatult kujul, on neerufunktsiooni häirega patsientidel vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.2), et vältida tsiprofloksatsiini kumuleerumisest tingitud kõrvaltoimete tekke suurenemise ohtu.

Maks ja sapiteed

Tsiprofloksatsiiniga seoses on teatatud maksane kroosi juhtudest ja eluohlikust maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Maksahaigusele viitavate mistahes sümptomite (nt isutus, ikterus, tume uriin, naha sügelemine või kõhu valulikkus) tekkides tuleb ravi katkestada.

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaegus

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaegusega patsientidel on tsiprofloksatsiini kasutamisel kirjeldatud hemolüütiliste reaktsioonide teket. Tsiprofloksatsiini kasutamist tuleb sellistel patsientidel vältida, välja arvatud juhul kui potentsiaalne kasu kaalub üle võimaliku riski. Sellisel juhul tuleb kontrollida hemolüüsi võimalikku teket.

Resistentsus

Tsiprofloksatsiiniga ravi ajal või järel võib isoleerida baktereid, mis näitasid tsiprofloksatsiini suhtes resistentsust, koos kliiniliselt ilmse superinfektsiooniga või ilma. Pikaajalise ravi ning nosokomialsete ja/või *Staphylococcus*'e ja *Pseudomonas*'e põhjustatud infektsioonide korral on oht valida tsiprofloksatsiin resistentsete bakterite ravi.

Tsütokroom P450

Tsiprofloksatsiin inhibeerib CYP1A2 ning võib seega suurendada samaaegselt manustatavate selle ensüümi poolt metaboliseeritud preparaatide kontsentratsiooni seerumis (nt teofülliin, klosapiin, olansapiin, ropinirool, tisanidiin, duloksetiin). Seetõttu tuleb neid patsiente, kes võtavad nimetatud preparaate samaaegselt koos tsiprofloksatsiiniga hoolikalt jälgida üleannustamise kliiniliste tunnuste osas ning vajalik võib olla ravimite (nt teofülliin) kontsentratsiooni määramine seerumis (vt lõik 4.5). Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.

Metotreksaat

Metotreksaati ei soovitata samaaegselt koos tsiprofloksatsiiniga kasutada (vt lõik 4.5).

Mõju analüüsitulemustele

Tsiprofloksatsiini *in vitro* aktiivsus *Mycobacterium tuberculosis*'e vastu võib anda tsiprofloksatsiiniga ravi saavate patsientide proovides vale-negatiivseid bakterioloogiliste analüüside tulemusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju tsiprofloksatsiinile

Ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli

Sarnaselt teistele fluorokinoloonidele, on tsiprofloksatsiini kasutamisel vajalik ettevaatus patsientidel, kes saavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid)(vt lõik 4.4).

Kelaatkompleksi moodustumine

Suukaudse tsiprofloksatsiini ja multivalentset katiooni sisaldavate ravimite ja mineraalide lisandite (nt kaltsium, magneesium, alumiinium, raud), polümeerse fosfaatide sidujate (nt sevelameer või lantaankarbonaat), sukralfaadi või antatsiidide ning magneesiumi, alumiiniumi või kaltsiumi sisaldavate kõrgpuhverdatud ravimite (nt didanosini tabletid) samaaegse manustamise korral tsiprofloksatsiini imendumine väheneb. Seetõttu tuleb tsiprofloksatsiini manustada kas 1...2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast nimetatud preparaatide manustamist. Nimetatud piirang ei kehti H₂ retseptoreid blokeerivate antatsiidide kohta.

Toit ja piimatooted

Toidus sisalduv kaltsium ei mõjuta oluliselt ravimi imendumist. Siiski tuleks piimatoodete või mineraalainetega rikastatud jookide (nt piim, jogurt, kaltsiumiga rikastatud apelsinimahl) samaaegset manustamist koos tsiprofloksatsiiniga vältida, kuna tsiprofloksatsiini imendumine võib väheneda.

Probenetsiid

Probenetsiid inhibeerib tsiprofloksatsiini eritumist neerude kaudu. Probenetsiidi ja tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine suurendab tsiprofloksatsiini kontsentratsiooni seerumis.

Metoklopramiid

Metoklopramiid kiirendab (suukaudse) tsiprofloksatsiini imendumist, mistõttu lüheneb aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni. Tsiprofloksatsiini biosaadavust see ei mõjuta.

Omeprasool

Tsiprofloksatsiini samaaegsel manustamisel koos omeprasooli sisaldavate ravimitega on tulemuseks tsiprofloksatsiini C_{\max} ja AUC kerge vähenemine.

Tsiprofloksatsiini toime teistele ravimitele

Tisanidiin

Tisanidiini ei tohi koos tsiprofloksatsiiniga manustada (vt lõik 4.3). Tervetega läbi viidud kliinilises uuringus suurenes tisanidiini samaaegsel manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga tisanidiini kontsentratsioon seerumis (C_{\max} tõus: 7-kordne, vahemik: 4...21-kordne; AUC tõus: 10-kordne, vahemik: 6...24-kordne), Tisanidiini seerumikontsentratsiooni suurenemine on seotud suurenenud hüpotensiivse ja sedatiivse toimega.

Metotreksaat

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine võib pärssida metotreksaadi tubulaarset transporti neerudes, mis võib suurendada metotreksaadi sisaldust seerumis ja sellega seotud toksiliste reaktsioonide riski. Samaaegne ravi ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Teofülliin

Tsiprofloksatsiini ja teofüllini samaaegne manustamine võib soovimatult suurendada teofüllini kontsentratsiooni seerumis. See võib viia teofülliniist põhjustatud kõrvaltoimete tekkeni, mis võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud või surmaga lõppevad. Samaaegsel manustamisel tuleb kontrollida teofüllini kontsentratsiooni seerumis ning vajadusel teofüllini annust vähendada (vt lõik 4.4).

Teised ksantiini derivaadid

Tsiprofloksatsiini ja kofeiini või pentoksüfülliini (okspentifülliin) samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud nende ksantiini derivaatide kontsentratsioonide tõusu seerumis.

Fenütoiin

Tsiprofloksatsiini ja fenütoiini üheaegse manustamise tagajärjel võib fenütoiini kontsentratsioon vereseerumis tõusta või langeda, seetõttu on soovitatav toimeaine kontsentratsiooni jälgida.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini sisaldavate ravimite ja tsiprofloksatsiini samaaegsel manustamisel täheldati mööduvat seerumi kreatiniini sisalduse suurenemist. Seetõttu on nendel patsientidel vajalik sagedamini (kaks korda nädalas) kontrollida seerumi kreatiniini sisaldust.

K-vitamiini antagonistid

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine K-vitamiini antagonistidega võib suurendada selle antikoagulaatiivseid toimeid. Riskiaste võib muutuda patsiendi olemasoleva infektsiooni, vanuse ja üldise seisundiga, seega on tsiprofloksatsiini toimet INR-i väärtuse suurenemisse raske hinnata. Tsiprofloksatsiini ja K-vitamiini antagonistide (nt varfariin, atsenokumarool, fenprokumoon või fluindioon) samaaegse manustamise ajal ja natuke aega pärast manustamist soovitatakse INR-i taset korduvalt kontrollida.

Duloksetiin

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et duloksetiini samaaegne kasutamine koos CYP4501A2 isoensüümi tugevate inhibiitoritega, nagu fluvoksamiin, võib põhjustada duloksetiini AUC ja C_{\max} suurenemist. Ehkki tsiprofloksatsiiniga puuduvad kliinilised andmed võimalike koostoimete kohta, võib samaaegsel manustamisel oodata samasuguseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Ropinirool

Kliiniline uuring näitas, et ropinirooli samaaegne manustamine tsiprofloksatsiiniga (mõõdukas CYP450 1A2 isoensüümi inhibiitor) suurendab ropinirooli C_{max} ja AUC vastavalt 60% ja 84%. Tsiprofloksatsiini ja ropinirooli samaaegse manustamise ajal ja mõnda aega pärast manustamist on soovitatav jälgida ropinirooliga seotud kõrvaltoimete teket ning vajadusel annust kohandada (vt lõik 4.4).

Lidokaiin

Tervetel uuritavatel on tõestatud, et lidokaiini sisaldavate ravimite kasutamine koos tsiprofloksatsiiniga, mis on CYP4501A2 isoensüümi mõõdukas inhibiitor, vähendab intravenoosse lidokaiini kliirensit 22% võrra. Ehkki lidokaiiniga ravi taluti hästi, võib samaaegsel manustamisel esineda kõrvaltoimeid, mis kaasnevad tsiprofloksatsiini koostoimetega.

Klosapiin

Tsiprofloksatsiini 250 mg annuse ja klosapiini samaaegse manustamise järel 7 päeva jooksul suurenes klosapiini ja N-desmetüülklosapiini kontsentratsioon seerumis vastavalt 29% ja 31%. Tsiprofloksatsiini ja klosapiini samaaegse manustamise ajal ja mõnda aega pärast manustamist soovitatakse patsienti kliiniliselt jälgida ning vajadusel klosapiini annust kohandada (vt lõik 4.4).

Sildenafil

Pärast 50 mg sildenafili ja 500 mg tsiprofloksatsiini samaaegset suukaudset manustamist tervetele uuritavatele suurenesid sildenafili C_{max} ja AUC ligikaudu kaks korda. Seetõttu on tsiprofloksatsiini ja sildenafili samaaegsel väljakirjutamisel vajalik ettevaatus, arvestades kasu-riski suhtega.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Olemasolevad andmed tsiprofloksatsiini manustamise kohta rasedatele naistele ei viita tsiprofloksatsiini väärarenguid põhjustavatele omadustele ega loote-/vastsündinu toksilisusele. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Kinoloonidega kokkupuutunud noortel loomadel ja loomaloodetel täheldati kinoloonidest põhjustatud toimeid ebaküpsele kõhrele. Seega ei saa välistada, et ravim võib kahjustada liigeskõhre ebaküpses inimorganismis/lootel (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida tsiprofloksatsiini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Tsiprofloksatsiin eritub rinnapiima. Liigeskahjustuse võimaliku riski tõttu ei tohi tsiprofloksatsiini imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi neuroloogiliste toimete tõttu võib tsiprofloksatsiin mõjutada reaktsioonikiirust. Seega võib autojuhtimine või masinate käsitsemise võime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus ja kõhulahtisus.

Allpool loetletud kõrvaltoimed pärinevad tsiprofloksatsiiniga (suukaudne, veenisisene ja järjestikune ravi) läbi viidud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest järelevalvest ning on järjestatud esinemissageduse järgi. Esinemissageduse analüüs arvestab tsiprofloksatsiini nii suukaudsel kui veenisisel manustamisel saadud andmeid.

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Mükootilised super- infektsioonid			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Eosinofiilia	Leukopeenia Anaeemia Neutropeenia Leukotsütoos Trombotsütopeenia Trombotsüteemia	Hemolüütiline aneemia Agranulotsütoos Pantsütopeenia (eluohtlik) Luuüdi depressioon (eluohtlik)	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon Allergiline turse/angioödeem	Anafülaktiline reaktsioon Anafülaktiline šokk (eluohtlik) (vt lõik 4.4) Seerumtõve sarnane reaktsioon	
Endokriin- süsteemi häired					Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia Hüpoglükeemia (vt lõik 4.4)		
Psühhiaatrilised häired*		Psühhomotoorne hüperaktiivsus/ agiteeritus	Segasus ja desorientatsioon Ärevus Hirmuunenäod Depressioon (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikatse ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4) Hallutsinatsioonid	Psühhootilised reaktsioonid (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikatse ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4)	Mania, kaasa arvatud hüpomania
Närvisüsteemi häired*		Peavalu Pearinglus Unehäired Maitsetundlik- kuse häired	Par- ja düsesteesia Hüpoesteesia Treemor Krambid (sh <i>status epilepticus</i> , vt lõik 4.4) Peapööritus	Migreen Koordinatsiooni- häired Kõnnaku häired Haistmisnärv häired Intrakraniaalne hüpertensioon ja aju pseudotuumor	Perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused*			Nägemishäired (nt diploopia)	Visuaalne värvide moonutus	
Kõrva ja labürindi kahjustused*			Tinnitus Kuulmise kadu/ kuulmise häirumine		
Südame häired**			Tahhükardia		Ventrikulaarne arütmia ja <i>torsade de pointes</i> (teatatud peamiselt QT-intervalli pikenedamise riskifaktoritega patsientidel), EKG-s QT pikenedamine (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
Vaskulaarsed häired**			Vasodilatatsioon Hüpotensioon Minestamine	Vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe (sh astmaatilise seisund)		
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhu- lahtisus	Oksendamine Seedetrakti ja ülakõhu valu Düspepsia Soolegaasid	Antibiootikumiga seotud koliit (väga harva võimaliku fataalse lõpuga) (vt lõik 4.4)	Pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired		Transaminaaside aktiivsuse tõus Bilirubiini- sisalduse tõus	Maksakahjustus Kolestaatiline ikterus Hepatiit	Maksanekroos (väga harva progresseerub eluohtliku maksapuudulikkuseni (vt lõik 4.4))	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve Kihelus Urtikaaria	Valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4)	Petehhiad Multiformne erüteem Nodoosne erüteem Stevensi-Johnsoni sündroom (potentsiaalselt eluohtlik) Toksiline epidermaalne nekrolüüs (potentsiaalselt eluohtlik)	Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*		Lihaste ja luustiku valu (nt jäsemete valu, seljavalu, rindkere valu) Artralgia	Müalgia Artriit Lihastoonuse tõus ja krambid	Lihasnõrkus Tendiniit Kõõluse rebend (valdavalt Achilleuse kõõluses) (vt lõik 4.4) Müasteenia sümptomite ägenemine (vt lõik 4.4)	
Neerude ja kuseteede häired		Neerukahjustus	Neerupuudulikkus Hematuuria Kristalluuriaa (vt lõik 4.4) Tubulointerstitsiaalne nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*		Asteenia Palavik	Tursed Higistamine (hüperhidroos)		
Uuringud		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Amülaasi aktiivsuse tõus		INR väärtuse suurenemine (patsientidel, kes saavad raviks K-vitamiini antagonistide)

* Olemasolevatest riskiteguritest (vt lõik 4.4) olenemata on mõnel juhul kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seoses väga harvadel juhtudel teatatud pikaajalistest (kuni kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme ja meelelundeid (sh sellised kõrvaltoimed, nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsemis- ja haistmishäired).

** Fluorokinoloonide saavate patsientide puhul on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sealhulgas surmaga lõppenud juhud) ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ülalmainitud artropaatia (artralgia, artriit) esinemissagedus viitab täiskasvanutel läbi viidud uuringutest kogutud andmetele. Lastel tekib artropaatiat sageli (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kergeid toksilisuse sümptomeid on põhjustanud 12 g üleannus. Ägeda üleannustamise (16 g) korral on tekkinud äge neerupuudulikkus.

Üleannustamise sümptomid on pearinglus, treemor, peavalu, väsimus, krambid, hallutsinatsioonid, segasus, seedetrakti ärritusnähud, neeru- ja maksakahjustus ning kristalluuria ja hematuuria. Kirjeldatud on pöörduva neerutoksilisuse teket.

Peale rutiinsete esmaabimeetmete, nt mao tühjendamine koos sellele järgneva aktiivsöe manustamisega, soovitatakse jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas ka uriini pH ja happelisust, et vajadusel vältida kristalluuria teket. Patsiente tuleb hoida hästi hüdreerituna. Teoreetiliselt võivad tsiprofloksatsiini üleannustamisel imendumist vähendada ka kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad antatsiidid.

Ainult väike osa tsiprofloksatsiinist (<10%) eemaldatakse hemo- või peritoneaaldialüüsiga.

Üleannustamisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi. Võimaliku QT-intervalli pikenemise tõttu tuleb jälgida EKG-d.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Fluorokinoloonid, ATC-kood: J01MA02

Toimemehhanism

Fluorokinolooni rühma antibiootikumina tuleb tsiprofloksatsiini bakteritsiidne toime nii topoisomeraas II (DNA-güraas) kui topoisomeraas IV inhibeerimisest, mis on vajalikud bakteri DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks, parandamiseks ja rekombineerimiseks.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Tõhusus sõltub peamiselt tsiprofloksatsiini maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) vahelisest suhtest bakteriaalse patogeeni suhtes ning kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja MIC vahelisest suhtest.

Resistentsuse mehhanism

In vitro resistentsus tsiprofloksatsiini suhtes võib olla omandatud astmelise protsessi käigus mutatsioonide kaudu nii DNA güraasis kui topoisomeraas IV-s. Ristresistentsuse aste tsiprofloksatsiini ja teiste fluorokinoloonide vahel on muutuv. Üksikud mutatsioonid ei pruugi põhjustada kliinilist resistentsust, kuid mitmed mutatsioonid põhjustavad üldjuhul kliinilist resistentsust paljude või kõikide ravimiklassi kuuluvate ravimite suhtes.

Resistentsuse mehhanismidel, nagu läbimatus ja/või ravimi väljavoolu pump, võib olla erinev toime fluorokinoloonide tundlikkusele, mis sõltub ravimirühma kuuluvate erinevate toimeainete füsiokeemilistest omadustest ning iga ravimi transpordisüsteemide afiinsusest. Resistentsuse kõik *in vitro* mehhanismid on tavaliselt jälgitavad kliinilistes isolaatides.

Tsiprofloksatsiini tundlikkust võivad mõjutada resistentsuse mehhanismid, mis inaktiveerivad teisi antibiootikume, nagu läbivusbarjäär (tavaline *Pseudomonas aeruginosa* puhul) ning väljavoolu mehhanismid. Kirjeldatud on qnr-geenide vahendusel kodeeritud plasmiidvahendatud resistentsust.

Antibakteriaalse aktiivsuse spekter

Murdepunktid eraldavad tundlikke tüvesid keskmise tundlikkusega tüvedest ning viimaseid omakorda resistentsetest tüvedest.

EUCAST soovitused:

Mikroorganism	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Liigiga mitteseotud murdepunktid*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

¹ *Staphylococcus* spp. – murdepunktid tsiprofloksatsiinile on seotud raviga suurtes annustes.

* Liigiga mitteseotud murdepunkte on määratud peamiselt PK/PD andmete alusel ning need ei sõltu kindlate liikide MIC-jaotuvusest. Neid kasutatakse ainult nende liikide puhul, millel ei ole liigispetsiifilisi murdepunkte ning ei kasutata nende liikide puhul, mille juures ei soovitata tundlikkuse teste teha.

Kindlate liikide jaoks võib omandatud resistentsuse levimus piirkonniti ja aja lõikes varieeruda ning eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitav omada kohalikku teavet resistentsuse kohta. Vajadusel võib pidada nõu spetsialistiga, kui resistentsuse kohaliku levimuse tõttu võib aine kasutamine vähemalt teatud tüüpi infektsioonide korral olla küsitav.

Oluliste liikide grupid vastavalt tsiprofloksatsiini tundlikkusele (*Streptococcus* 'e perekond vt lõik 4.4).

TAVALISELT TUNDLIKUD LIIGID
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Teised mikroorganismid</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
LIIGID, MILLE PUHUL VÕIB PROBLEEMIKS OLLA OMANDATUD RESISTENTSUS
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp.*(2)

<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
OLEMUSELT RESISTENTSED MIKROORGANISMID
<u>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u> <i>Välja arvatud ülalloetletud</i>
<u>Teised mikroorganismid</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* Kliinilist tõhusust on näidatud tundlikele isolaatidele heakskiidetud kliinilistel näidustustel. + Resistentsuse määr $\geq 50\%$ ühes või enamas EL riigis. (\$): Loomulik keskmine tundlikkus resistentsuse omandatud mehhanismi puudumisel. (1): Uuringud on läbi viidud katseloomadel, kellel on infektsioonid <i>Bacillus anthracis</i>'e spooride sissehingamise tõttu, need uuringud näitavad, et varakult pärast kokkupuudet antibiootikumraviga alustamine hoiab ära haiguse tekke, kui ravi teostati kuni spooride hulga vähenemiseni organismis vastavalt infitseerivale annusele. Soovituslik kasutamine inimestel põhineb peamiselt <i>in vitro</i> tundlikkusel ning inimestelt saadud piiratud andmetega koos loomkatsetest saadud andmetega. 2 kuud kestnud ravi täiskasvanutel suukaudse tsiprofloksatsiiniga annuses 500 mg 2 korda ööpäevas hinnatakse tõhusana siberi katku vältimiseks inimestel. Raviarstid peavad tutvuma riiklike ja/või rahvusvaheliste siberi katku ravi puudutavate konsensusdokumentidega. (2): Metitsilliin-resistentne <i>S. aureus</i> väljendab väga sageli koresistentsust fluorokinolonidele. Resistentsuse määr metitsilliinile on ligikaudu 20...50% kõikide stafülokokk-liikide seas ning on tavaliselt kõrgem nosokomiaalsetel isolaatidel.</p>

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsiprofloksatsiini 250 mg, 500 mg ja 750 mg tablettide ühekordse annuse suukaudse manustamise järgselt imendub tsiprofloksatsiin kiiresti ja ulatuslikult, peamiselt peensoolest ning saavutab 1..2 tunni pärast maksimaalse seerumi kontsentratsiooni.

Ühekordsed annused 100...750 mg annavad tulemuseks annusest sõltuva maksimaalse seerumi kontsentratsiooni (C_{max}) vahemikus 0,56...3,7 mg/l. Seerumi kontsentratsioonid suurenevad proportsionaalselt koos annustega (kuni 1000 mg).

Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 70...80%.

500 mg suukaudne annus, manustatud iga 12 tunni järel, on andnud tulemuseks samaväärsed kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) kui tsiprofloksatsiini 400 mg veenisine infusioon, mida manustatakse 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel.

Jaotumine

Tsiprofloksatsiini seonduvus plasmavalkudega on madal (20...30%). Tsiprofloksatsiin on plasmas suurel määral mitte-ioniseeritud kujul ning tal on tasakaaluolekus suur jaotusruumala 2...3 l/kg. Tsiprofloksatsiin saavutab kõrged kontsentratsioonid mitmetes kudedes, nagu kopsud (epiteelivedelik, alveolaarsed makrofaagid, biopsia kude), siinused, põletikulised kahjustuskolded (kantariidipulbri vedelik) ning urogenitaaltrakt (uriin, prostata, endomeetrium), kus üldkontsentratsioonid ületavad saavutatud plasmakontsentratsioonid.

Biotransformatsioon

Väikestes kontsentratsioonides on leitud 4 metaboliiti: desetüleentsiprofloksatsiin (M1), sulfotsiprofloksatsiin (M2), oksotsiprofloksatsiin (M3) ja formüültsiprofloksatsiin (M4). Metaboliidid näitavad *in vitro* antimikroobset aktiivsust, kuid madalama määraneni, kui algühend.

Teadadaolevalt on tsiprofloksatsiin CYP450 1A2 isoensüümi mõõdukas inhibiitor.

Eritumine

Tsiprofloksatsiin eritub valdavalt muutumatul kujul nii neerude kaudu kui ka väiksemal määral roojaga. Seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga inimestel on ligikaudu 4...7 tundi.

Tsiprofloksatsiini eritumine (% annusest)		
	Suukaudne manustamine	
	Uriin	Roe
Tsiprofloksatsiin	44,7	25,0
Metaboliidid (M1...M4)	11,3	7,5

Renaalne kliirens on vahemikus 180...300 ml/kg/h ning kogukeha kliirens on vahemikus 480...600 ml/kg/h. Tsiprofloksatsiin läbib nii glomerulaarse filtratsiooni kui tubulaarse sekretsiooni. Oluliselt häirunud neerufunktsioon suurendab tsiprofloksatsiini poolväärtusaega kuni 12 tundi.

Tsiprofloksatsiini mitterenaalne kliirens sõltub peamiselt transintestinaalsest sekretsioonist ja metabolismist.

1% annusest eritub sapiteede kaudu. Tsiprofloksatsiini kontsentratsioon sapis on kõrge.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel on piiratud.

Lastel läbi viidud uuringus ei sõltunud C_{max} ja AUC vanusest (vanemad kui 1 aasta). C_{max} ja AUC märkimisväärset tõusu mitmekordse annustamise (10 mg/kg 3 korda ööpäevas) järel ei täheldatud.

10-l raske sepsisega alla 1-aastasel lapsel oli C_{max} tund aega kestnud veenisisesel infusioonil (annuses 10 mg/kg) järel 6,1 mg/l (vahemik 4,6...8,3 mg/l) võrreldes 1...5-aastaste lastega, kelle C_{max} oli 7,2

mg/l (vahemik 4,7...11,8 mg/l). AUC väärtused vastavates vanusegruppides olid 17,4 mg*h/l (vahemik 11,8...32,0 mg*h/l) ning 16,5 mg*h/L (vahemik 11,0...23,8 mg*h/l).

Nimetatud väärtused on terapeutilises annuses täiskasvanutel kirjeldatud vahemike piires. Põhinedes erinevate infektsioonidega laste populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile on prognoostiline keskmine poolväärtusaeg lastel ligikaudu 4...5 tundi ning suukaudse suspensiooni biosaadavus vahemikus 50...80%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Nagu paljud teised kinoloonid, avaldab tsiprofloksatsiin loomadele kliiniliselt olulises ekspositsiooniväärtuses fototoksilist toimet. Fotomutageensuse/fotokartsinogeensuse andmed näitavad tsiprofloksatsiini nõrka fotomutageenset või fototumorigeenset toimet *in vitro* ning loomkatsetes. See toime oli võrreldav teiste güraasi inhibiitoritega.

Liigeste taluvus

Sarnaselt teistele güraasi inhibiitoritele kahjustab tsiprofloksatsiin noorloomadel suuri kandvaid liigeseid. Kõhre kahjustuse ulatus varieerub vastavalt vanusele, liigile ja annusele. Kahjustusi saab vähendada koormuse alandamisega liigestes. Täiskasvanud loomadel (rott, koer) läbiviidud uuringud ei näita mingeid viiteid kõhre kahjustustele. Noortel urukoortel läbi viidud uuringus põhjustas terapeutilises annuses tsiprofloksatsiin kahepäevase ravi järel raskeid liigese muutusi, mis olid 5 kuu möödudes endiselt jälgitavad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

maisitärklis
mikrokristalliline tselluloos
krospovidoon
veevaba kolloidne ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti kate:

hüpromelloos
makrogool 4000
titaandioksiid (E 171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pappkarp, milles on läbipaistvad PVC/alumiinium blistrid.

Pakendid:

Ciprofloxacín Olainfarm 250 mg: 10, 20 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ciprofloxacín Olainfarm 500 mg: 10, 20 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS Olainfarm
Rupnicu Str. 5
LV-2114 Olaine,
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

250 mg: 737411

500 mg: 737511

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.11.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2020