

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg tsiprofloksatsiini (vesinikkloriidmonohüdraadina).

INN. *Ciprofloxacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ja ühel küljel reljeefne kiri „cip 500“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg õhukese polümeerikattega 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.

Täiskasvanud

- Gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonid:
 - kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine
 - kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemise korral võib tsiprofloksatsiini kasutada ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud;
 - bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi või bronheктаasia korral;
 - pneumoonia.
- Krooniline mädane keskkõrvapõletik.
- Kroonilise sinusiidi ägenemine, eriti kui need on põhjustatud gramnegatiivsetest bakteritest.
- Äge tüsistumata tsüstiit
 - ägeda tüsistumata tsüstiidi korral võib tsiprofloksatsiini kasutada 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 liigete 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 ja noorukid

- *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).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuse suuruse määravad infektsioon, 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 suuremate tsiprofloksatsiini annuste ning teiste sobivate antibakteriaalsete preparaatide samaaegse manustamise järele.

Teatud infektsioonide (nt väikevaagna põletikulised haigused, kõhuõõnesisesed 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 (sh võimalik esialgne parenteraalne 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)	Äge tüsistumata tsüstiit	250...500 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
		Premenopausaalsetel naistel võib kasutada	

		ühekordset 500 mg annust	
	Tüsistunud tsüstiit, äge püelonefriit	500 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Tüsistunud püelonefriit	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 10 päeva, teatud kindlatel asjaoludel (nt abstsess) võib ravi jätkata kauem kui 21 päeva
	Bakteriaalne prostatiit	500...750 mg kaks korda ööpäevas	2...4 nädalat (äge) kuni 4...6 nädalat (krooniline)
Suguelundite infektsioonid	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> poolt põhjustatud gonokokiline uretriit ja tservitsiit	500 mg ühekordse annusena	1 päev (ühekordne annus)
	Epididümiit-orhiit ja väikevaagnapõletik, sh ravimile tundliku <i>Neisseria gonorrhoeae</i> põhjustatud juhud	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 14 päeva
Seedetrakti ning kõhuõõne infektsioonid	Bakteriaalsete patogeenide (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 tüübi 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 liigete 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 neutropeenia 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. Ravimpreparaadi 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

Näidustused	Ööpäevane annus (mg)	Ravi kogukestus (haarab võimalikku 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. Ravimpreparaadi 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
Muud 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 kreatiniini kliirensiga.

Neeru- ja maksakahjustusega patsiendid

Soovituslikud alg- ja säilitusannused häirunud neerufunktsiooniga patsientidele:

Kreatiniini kliirens [mL/min/1,73 m ²]	Seerumi kreatiniin [mikromol/L]	Suukaudne annus [mg]
> 60	< 124	Vt tavaline annus
30...60	124 kuni 168	250...500 mg iga 12 tunni järel
< 30	> 169	250...500 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi saav patsient	> 169	250...500 mg iga 24 tunni järel (pärast dialüüsi)
Peritoneaaldialüüsi saav patsient	> 169	250...500 mg iga 24 tunni järel

Häirunud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Annustamist neeru- ja/või maksafunktsiooni häiretega lastele ei ole uuritud.

Manustamisviis

Tablette ei tohi närida ning need neelatakse 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 enteraalset 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 abiainetes 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 saaval 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 meeleeelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb tsiprofloksatsiini manustamine kohe lõpetada ning patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

Rasked infektsioonid ning grampositiivsete ja anaeroobsete patogeene põhjustatud segainfektsioonid

Tsiprofloksatsiin monoteraapiana ei sobi raskete ning grampositiivsete või anaeroobsete patogeene 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 ravis kasutada.

Suguelundite infektsioonid

Gonokokkide põhjustatud uretriit, tservitsiit, epididümiit-orhiit ja väikevaagna põletikulised haigused võivad olla põhjustatud fluorokinoloon-resistentse *Neisseria gonorrhoeae* isolaatide poolt. Seetõttu tohib tsiprofloksatsiini kasutada gonokokkide põhjustatud uretriidi või tservitsiidi raviks ainult siis, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae* on välistatud.

Epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste korral tuleb tsiprofloksatsiini kasutada empiirilisel ainult koos teiste sobivate bakterivastaste ainetega (nt tsefalosporiinid), v.a juhul, kui saab välistada tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae*. 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 tõhususe kohta kõhuõõnesiseste infektsioonide postoperatiivses ravis on piiratud.

Reisikõhulahtisus

Tsiprofloksatsiini valiku puhul tuleb arvestada teavet külalastatava riigi oluliste patogeene 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. Mis puudutab antraksi ravi, siis ravivad arstid peavad viitama riiklikele ja/või rahvusvahelistele dokumentidele.

Lapsed

Tsiprofloksatsiini kasutamisel lastel ja noorukitel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid.

Ravi tsiprofloksatsiiniga võivad alustada ainult need arstid, kellel on kogemusi tsüstilise fibroosi ja/või raskete infektsioonide ravis lastel ja noorukitel.

Katsetes noorloomadega selgus, et tsiprofloksatsiin võib põhjustada kandvate liigeste artropaatiat. Lastel korraldatud randomiseeritud topeltpimedas tsiprofloksatsiini uuringu (tsiprofloksatsiin: n=335, keskmine 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.

Muud spetsiifilised rasked infektsioonid

Muud 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.

Lihask-skeleti süsteem

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

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 kortikosteroidide kasutada.

Müasteeniaga patsientidel tuleb tsiprofloksatsiini kasutada ettevaatusega, sest sümptomid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Fotosensitiivsus

Tsiprofloksatsiin on põhjustanud fotosensitiivseid 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 progresseeruda suitsiidimõteteks, mis võivad kulmineeruda suitsiidikatse või lõpuleviidud suitsiidiga. Sellistel juhtudel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada.

Perifeerne neuropaatia

Kinoloonide ja fluorokinoloonide 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).

Nägemishäired

Kui nägemine halveneb või kui tekivad mis tahes toimed nägemisele, tuleb kohe pöörduda silmaarsti poole.

Südame häired

Fluorokinoloonide, sh tsiprofloksatsiini kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust, kui patsiendil on QT-intervalli pikenemise teadaolevaid riskifaktoreid, nt:

- kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom;
- teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatide samaaegne kasutamine (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid);
- korrigeerimata elektrolüütide tasakaaluhäire (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia);
- südamehaigus (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia).

Eakad patsiendid ja naised võivad olla tundlikumad QTc-intervalli pikendavate ravimite suhtes. Seetõttu tuleb fluorokinoloonide (sh tsiprofloksatsiin) kasutamisel nendes populatsioonides olla ettevaatlik.

(Vt lõik 4.2 „Eakad patsiendid“, lõigud 4.5, 4.8 ja 4.9).

Aordi aneurüsm ja dissektsioon ning südameklapi regurgitatsioon/puudulikkus

Epidemioloogiliste uuringute tulemused näitavad fluorokinoloonide kasutamise järgset suurenenud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni (eriti eakatel patsientidel) ning aordi- ja mitraalklapi regurgitatsiooni riski. Fluorokinoloonide saavatel patsientidel on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi ruptuuri näol (sh surmaga lõppenud), ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Seepärast tohib fluorokinoloone ainult pärast hoolikat kasulikkuse ja riski suhte hindamist ning muude ravivõimaluste kaalumist kasutada patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kaasasündinud südameklapihaigus, või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordi aneurüsm ja/või dissektsioon või südameklapihaigus, või esinevad muud riskitegurid või -seisundid, mille tõttu on patsiendil soodumus

- nii aordi aneurüsmi ja dissektsiooni kui ka südameklapi regurgitatsiooni/puudulikkuse tekkeks (nt sidekoehaigused, nagu Marfani sündroom või Ehlersi-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Behçeti tõbi, hüpertensioon, reumatoidartriit), või lisaks
- aordi aneurüsmi ja dissektsiooni tekkeks (nt veresoonehaigused nagu Takayasu arteriit või hiidrakuline arteriit, või teadaolev ateroskleroos, või Sjögreni sündroom) või lisaks
- südameklapi regurgitatsiooni/puudulikkuse tekkeks (nt infektsioosne endokardiit).

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

Patsiente peab juhendama äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral kohe erakorralise meditsiini osakonna arsti poole pöörduma.

Patsiente peab juhendama kiiresti abi otsima juhul, kui peaks tekkima äge düspnoe, südamepekslemise taastekkimine või kõhupiirkonna või alajäsemete turse.

Düsglükeemia

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

Seedetrakt

Ravi ajal või pärast seda (sh mitu nädalat pärast ravi) tekkinud raske ja püsiv kõhulahtisus võib viidata antibiootikumraviga seotud koliidile (eluohtlik võimaliku fataalse lõppega) ning vajab kohest ravi (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb tsiprofloksatsiini manustamine kohe lõpetada ja alustada asjakohase raviga. Antiperistaltiliste ravimpreparaatide 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 peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu, on neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik kohandada annust nii nagu kirjeldatud lõigus 4.2, et vältida ravimi kõrvaltoimete tugevnemist tsiprofloksatsiini kumuleerumise tõttu.

Maks ja sapiteed

Tsiprofloksatsiiniga seoses on teatatud maksanekroosi juhtudest ja ka eluohtlikust maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Maksahaigusele viitavate mistahes sümptomite (isutus, ikterus, tume uriin, naha sügelemine või hell kõht) tekkides tuleb ravi katkestada.

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkusega patsientidel on tsiprofloksatsiini kasutamisel kirjeldatud hemolüütiliste reaktsioonide teket. Kui potentsiaalne kasu ei kaalu üles võimalikku riski,

tuleb neil patsientidel tsiprofloksatsiini kasutamist vältida. 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 nosokomiaalsete 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, agomelatiin). Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud. 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).

Metotreksaat

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

Koosmõju testidega

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju tsiprofloksatsiinile

Ravimpreparaadid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli

Sarnaselt teistele fluorokinolonidele, tuleb tsiprofloksatsiini kasutamisel rakendada ettevaatust, kui patsient saab ravimpreparaate, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid) (vt lõik 4.4).

Kelaatkompleksi moodustumine

Suukaudse tsiprofloksatsiini ja multivalentset katiooni sisaldavate ravimpreparaatide ja mineraalide lisandite (nt kaltsium, magneesium, alumiinium, raud), polümeersete fosfaatide sidujate (nt sevelameer või lantaankarbonaat), sukralfaadi või antatsiidide ning magneesiumi, alumiiniumi või kaltsiumi sisaldavate kõrgpuhverdatud ravimpreparaatide (nt didanosini tabletid) samaaegse manustamise korral tsiprofloksatsiini imendumine väheneb. Seetõttu tuleb tsiprofloksatsiini manustada kas 1...2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast nimetatud preparaate 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 apelsinimahla) samaaegset manustamist koos tsiprofloksatsiiniga vältida, kuna tsiprofloksatsiini imendumine võib väheneda.

Probenetsiid

Probenetsiid inhibeerib tsiprofloksatsiini väljutust 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). Tervete isikutega 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), mis on seotud suurenenud hüpotensiivse ja sedatiivse toimega.

Metotreksaat

Samaaegne ravi tsiprofloksatsiiniga 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 teofülliooni samaaegne manustamine võib soovimatult suurendada teofülliooni kontsentratsiooni seerumis. See võib viia teofülliinist põhjustatud kõrvaltoimete tekkeni, mis võivad harvadel juhtudel eluohtlikud või surmaga lõppevad olla. Samaaegsel manustamisel tuleb kontrollida teofülliooni kontsentratsiooni seerumis ning vajadusel teofülliooni 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 üheaegsel manustamisel täheldati mööduvat kreatiini sisalduse suurenemist seerumis. Seetõttu on vajalik nendel patsientidel sageli (kaks korda nädalas) kontrollida kreatiini sisaldust seerumis.

K-vitamiini antagonistid

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

Duloksetiin

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et duloksetiini samaaegne kasutamine koos CYP 450 1A2 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

Kliinilises uuringus näidati, et ropinirooli samaaegne manustamine tsiprofloksatsiiniga (möödukas 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 CYP 450 1A2 isoensüümi mõõdukas inhibiitor, vähendab intravenoosse lidokaiini kliirensit 22% võrra. Ehkki lidokaiinravi 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 soovatakse 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 tuleb rakendada ettevaatust tsiprofloksatsiini ja sildenafili samaaegsel väljakirjutamisel, arvestades kasu-riski suhtega.

Agomelatiin

Kliinilistes uuringutes leiti, et tugev CYP450 1A2 isoensüümi inhibiitor fluvoksamiin pärsib märkimisväärselt agomelatiini metabolismi, mille tulemusel ekspositsioon agomelatiinile suureneb 60 korda. Kuigi võimaliku koostoime kohta mõõduka CYP450 1A2 inhibiitori tsiprofloksatsiiniga ei ole kliinilisi andmeid, võib koosmanustamise korral oodata sarnaseid toimeid (vt lõik 4.4 „Tsütokroom P450“).

Zolpideem

Koos tsiprofloksatsiiniga manustamine võib suurendada zolpideemisisaldust veres, samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Olemasolevad andmed tsiprofloksatsiini manustamise kohta rasedatele naistele ei viita tsiprofloksatsiini väärenguid 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 ravimpreparaat võib kahjustada liigeskõhre ebaküpses inimorganismis/lootel (vt lõik 5.3).

Ennetava meetmena soovatakse tsiprofloksatsiini kasutamist raseduse ajal vältida.

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 käsitlemise võime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus ja kõhulahtisus.

Allpool loetletud kõrvaltoimed pärinevad tsiprofloksatsiiniga (suukaudne, veenisine ja järjestikune ravi) läbi viidud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest järelevalvest ning on järjestatud esinemissageduse järgi. Esinemissageduse analüüs arvestab tsiprofloksatsiini nii suukaudsel kui veenisisesel 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		Super-infektsioonid seentega			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Eosinofiilia	Leukopeenia Aneemia Neutropeenia Leukotsütoos Trombotsütopeenia Trombotsütoos	Hemolüütiline aneemia Agranulotsütoos Pantsütopeenia (eluohtlik) Luuüdi depressioon (eluohtlik)	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon Allergiline turse/ angioödem	Anafülaktiline reaktsioon Anafülaktiline šokk (eluohtlik) (vt lõik 4.4) Seerumtõve sarnane reaktsioon	
Endokriinsüsteemi häired					Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine	Hüperglükeemia Hüpoglükeemia (vt lõik 4.4)		Hüpoglükeemiline kooma (vt lõik 4.4)
Psühhiaatrilised häired*		Psühhomotoorne hüperaktiivsus/ agiteeritus	Segasus ja düsorientatsioon Ärevus Hirmunenäod 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 Hüpomania
Närvisüsteemi häired*		Peavalu Pearinglus Unehäired Maitse-	Par- ja düsesteesia Hüpoesteesia Tremor	Migreen Koordinaatsiooni häired Kõnnaku häired	Perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia (vt lõik 4.4)

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)
		tundlikkuse häired	Krambid (sh <i>status epilepticus</i> - vt lõik 4.4) Peapööritus	Haistmisnärv häired Intrakraniaalne hüpertensioon ja aju pseudotuumor	
Silma kahjustused*			Nägemishäired (nt diploopia)	Värvitajuhäired	
Kõrva ja labürindi kahjustused*			Tinnitus Kuulmise kadu/kuulmise häirumine		
Südame häired**			Tahhükardia		Ventrikulaarne arütmia ja <i>torsade de pointes</i> (teatati peamiselt patsientidel, kellel olid riskifaktorid QT-intervalli pikenemiseks), QT-intervalli pikenemine EKG-I (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
Vaskulaarsed häired**			Vaso- dilatatsioon Hüpotensioon Sünkoop	Vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe (sh astmaatiline seisund)		
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhu- lahtisus	Oksenda- mine Kõhuvalu Seedehäired Kõhupuhitus	Antibiootikumi- ga seotud diarröa, sh pseudomembra- noosne koliit	Pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired		Transami- naaside aktiivsuse tõus Bilirubiini sisalduse tõus	Maksakahjustus Kolestaatiline ikterus Hepatiit	Maksanekroos (väga harva progresseerub eluohtliku maksapuudulik- kuseni (vt lõik 4.4)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Sügelus Urtikaaria	Fotosensitiivsed reaktsioonid (vt lõik 4.4)	Petehhiad Multiformne erüteem Nodoosne erüteem Stevensi- Johnsoni	Akuutne generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) DRESS

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)
				sündroom (potentsiaalselt eluohtlik) Toksiline epidermaalne nekrolüüs (potentsiaalselt eluohtlik)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused*		Lihaskeskleti valu (nt jäsemete valu, seljavalu, rindkere valu) Artralgia	Müalgia Artriit Lihastoonuse tõus ja krampid	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 Kristalluuria (vt lõik 4.4) Tubulointerstitsiaalne nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*		Asteenia Palavik	Turse 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 tõsisest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme ja meeleelundeid (sh sellised kõrvaltoimed, nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired).

** Fluorokinoloonide saavatel patsientidel on teatatud aordi aneurüsmi ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi ruptuuri näol (sh surmaga lõppenud), ning erinevate südameklappide regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Ülalmainitud artropaatia 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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamise sümptomid on pearinglus, treemor, peavalu, väsimus, krampid, hallutsinatsioonid, segasus, seedetrakti ärritusnähud, neeru- ja maksakahjustus ning kristalluuria ja hematuuria. Teatatud on pöörduvast toksilisusest neerudele.

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.

Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi. Tuleb rakendada EKG monitooringut, kuna esineb võimalus QT-intervalli pikendamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: fluorokinoloonid, ATC kood: J01MA02

Toimemehhanism

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

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-i soovitused (EUCAST-i kliiniliste murdepunktide tabel v. 4.0, kehtiv alates 1. jaanuar 2014)

Mikroorganismid	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>Enterococcus</i> spp.	S ≤ 4 mg/l -	R > 4 mg/l
Streptokokkide rühmad A, B, C ja G	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	S ≤ 0,12 mg/l	R > 2 mg/l
<i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,5 mg/l ³	R > 0,5 mg/l
<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> ⁴	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Grampositiivsed anaeroobid	-	-
Gramnegatiivsed anaeroobid	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i> ja <i>coli</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp. v.a.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		
Liigiga mitteseotud murdepunktid ⁵	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

¹ Murdepunktid on seotud raviga suures annuses.

² Metsik-tüüpi *S. pneumoniae*'t ei peeta tsiprofloksatsiini suhtes tundlikuks ja on seetõttu liigitatud kui keskmine.

³ Ülalpool tundlikkuse murdepunkti olevate MIK väärtusega isolaadid on kas väga haruldased või ei ole neid veel kirjeldatud. Kõikide selliste isolaatide kindlakstegemist ja antibakteriaalse tundlikkuse teste peab kordama ning kui tulemus leiab kinnitust, tuleb isolaat saata võrdluslaborisse. Isolaate tuleb kirjeldada resistentsetena seni, kuni puuduvad tõendid kliinilisest ravivastusest, mis on leidnud kinnitust isolaatide puhul, mille MIK väärtus on üle praeguse resistentsuse murdepunkti..

⁴ Murdepunktid kohaldatakse ainult meningokokknakkuse profülaktikas kasutamiseks.

⁵ Murdepunktid kohaldatakse suukaudsete annuste kohta 500 mg 2 korda ööpäevas (või tüsistusteta kuseteede nakkuse korral nii väikese annuse kohta kui 250 mg 2 korda ööpäevas) kuni 750 mg 2 korda ööpäevas ning intravenoosse annuse kohta 400 mg 2 korda ööpäevas kuni 400 mg 3 korda ööpäevas.

Kindlate liikide jaoks võib omandatud resistentsuse levimus piirkonniti ja aja lõikes varieeruda ning eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitatav 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

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Bacillus anthracis (1)

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
*Haemophilus influenzae**
Legionella spp.
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp.*
Shigella spp.*
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Anaeroobsed mikroorganismid

Mobiluncus

Muud mikroorganismid

Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

LIIGID, MILLE PUHUL VÕIB PROBLEEMIKS OLLA OMANDATUD RESISTENTSUS

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp.* (2)

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter baumannii+
Burkholderia cepacia+*
Campylobacter spp.+*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Anaeroobsed mikroorganismid

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

LOOMUPÄRASELT RESISTENTSED MIKROORGANISMID

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Actinomyces
Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroobsed mikroorganismid

Välja arvatud ülalnimetatud

Muud mikroorganismid

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

- * Kliinilist tõhusust on näidatud tundlikele isolaatidele heakskiidetud kliinilistel näidustustel
- + Resistentsuse määr $\geq 50\%$ ühes või enamas EL riigis
- (\$): Loomulik keskmine tundlikus resistentsuse omandatud mehhanismi puudumisel
- (1): Uuringud on läbi viidud katseloomadel, kellel on infektsioonid *Bacillus anthracis*'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 *in vitro* 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 antraksi infektsiooni vältimiseks inimestel. Raviarstid peavad viitama riiklikele ja/või rahvusvahelistele antraksi ravi puudutavatele nõusoleku dokumentidele.
- (2): Metitsilliiniresistentne *S. aureus* väljendab väga sageli koresistentsust fluorokinoloonidele. Resistentsuse määr metitsilliinile on ligikaudu 20...50% kõikide stafülokokk-liikide seas ning on tavaliselt kõrgem nosokomiaalsetel isolaatidel.

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 samaväärse 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 mitteioniseeritud 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 määran, kui algühend. Teadaolevalt 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 kogu keha kliirens on vahemikus 480...600 ml/kg/h. Tsiprofloksatsiin läbib nii glomerulaarse filtratsiooni kui tubulaarse sekretsiooni. Oluliselt häirunud neerufunktsioon suurendab tsiprofloksatsiini poolväärtusaega kuni 12 t.

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-aastaselt lapsel oli C_{max} tund aega kestnud veenisisesse infusiooni (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 fototumorigeenet toimet *in vitro* ning loomkatsetes. See toime oli võrreldav teiste güraasi inhibiitoritega.

Artikulatoorne 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 kahenädalase ravi järel raskeid liigese muutusi, mis olid 5 kuu möödudes endiselt jälgitavad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
povidoon 25 000
kolloidne veevaba räni
steariinhape
magneesiumstearaat
kroskarmelloosnaatrium.

Tableti kate:
hüpromelloos
makrogool 6000
talk
titaandioksiid (E171)

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

1, 3, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 50 (10 x 5) ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.
PVC/alumiiniumist või PP/alumiiniumist blisterpakendites.
Haiglapakendis on 30, 100, 120 ja 160 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

514506

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.05.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24.08.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2021