

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ciprofloxacin Claris, 2mg/ml, infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

100 mg/50 ml, infusioonilahus:

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg tsiprofloksatsiini (2,544 mg tsiprofloksatsiinlaktadina).

Üks 50 ml viaal või mitte-PVC kott sisaldab 100 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktadina).

Abiaine: 50 ml sisaldab 7,7 mmol (177 mg) naatriumi.

200 mg/100 ml, infusioonilahus:

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg tsiprofloksatsiini (2,544 mg tsiprofloksatsiinlaktadina).

Üks 100 ml viaal või mitte-PVC kott sisaldab 200 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktadina).

Abiaine: 100 ml sisaldab 15,4 mmol (354 mg) naatriumi.

400 mg/200 ml, infusioonilahus:

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg tsiprofloksatsiini (2,544 mg tsiprofloksatsiinlaktadina).

Üks 200 ml pudel või mitte-PVC kott sisaldab 400 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktadina).

Abiaine: 200 ml sisaldab 30,8 mmol (708 mg) naatriumi.

INN: *Ciprofloxacinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Enne ravi alustamist tuleb erilist tähelepanu pöörata olemasolevale informatsioonile tsiprofloksatsiini resistentsuse kohta.

Tsiprofloksatsiini infusioonilahus on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud

Gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonid:

- kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine;
- bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi ja bronheктаasia korral;
- pneumoonia.

Krooniline mädane keskkõrvapõletik.

Kroonilise sinusiidi ägenemine, eriti kui need on põhjustatud gramnegatiivsetest bakteritest.

Kuseteede infektsioonid.

Epididümiit-orhiit, sh *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.

Väikevaagnapõletik, sh *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.

Ülaltoodud suguteede põletiku korral, kui haigustekitajana on oletatavalt või teadaolevalt *Neisseria gonorrhoeae*, on eriti oluline saada kohalikku informatsiooni tsiprofloksatsiini resistentsuse esinemise kohta ning kinnitada tundlikkus laboratoorsete analüüside alusel.

Mao-sooletrakti infektsioonid (nt reisikõhulahtisus).
 Kõhuõõne infektsioonid.
 Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud naha ja pehmete kudede infektsioonid.
 Pahaloomuline väliskõrvapõletik.
 Luude ja liigeste infektsioonid.
 Infektsioonide ravi neutropeeniaga patsientidel.
 Infektsioonide profülaktika neutropeeniaga patsientidel.
 Siberi katku kopsuvorm (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi).

Lapsed ja noorukid

Pseudomonas aeruginosa põhjustatud bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral.
 Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja 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 juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine sõltub näidustusest, infektsiooni raskusest ja lokalisatsioonist, haigustekitajate tundlikkusest tsiprofloksatsiini suhtes, patsiendi neerufunktsioonist ja lastel ning noorukitel kehakaalust.
 Ravi kestus sõltub haiguse raskusest ning selle kliinilisest ja bakterioloogilisest leiust.

Kliinilise näidustuse korral võib arst otsustada pärast intravenoosse ravi alustamist üle minna suukaudsele ravile (tabletid või suspensioon). Suukaudsele manustamisele peaks üle minema nii kiiresti kui võimalik.

Rasketel juhtudel või kui patsient ei ole võimeline tablette võtma (nt patsient, keda toidetakse enteraalset), soovitatakse ravi jätkata intravenoosse tsiprofloksatsiiniga nii kaua, kuni on võimalik üle minna suukaudsele ravile.

Teatud tüüpi bakteriaalsete infektsioonide (nt. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* või *Staphylococci*) raviks võivad olla vajalikud kõrgemad tsiprofloksatsiini annused või koosmanustamine teiste sobivate antibakteriaalsete ravimitega.

Sõltuvalt kaasuvatest patogeenidest võib teatud infektsioonide (nt väikevaagnapõletik, kõhuõõne infektsioonid, infektsioonid neutropeeniaga patsientidel, luude ja liigeste infektsioonid) raviks olla vajalik ka teiste vastavate antibakteriaalsete ravimite samaaegne manustamine.

Täiskasvanud

Näidustused		Ööpäevane annus mg-des	Ravi kogukestus (sealhulgas üleminek suukaudsele ravile nii kiiresti kui võimalik)
Alumiste hingamisteede infektsioonid		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Kroonilise sinusiidi ägenemine	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
	Krooniline mädane keskkõrvapõletik	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
	Pahaloomuline väliskõrva põletik	400 mg kolm korda ööpäevas	28 päeva kuni 3 kuud

Kuseteede infektsioonid	Komplitseeritud ja komplitseerumata püelonefriit	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7 kuni 21 päeva, teatud juhtudel võib ravi jätkuda kauem kui 21 päeva (abstsess)
	Prostatiit	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	2 kuni 4 nädalat (äge)
Suguelundite infektsioonid	Epididümiit-orhiit ja väikevaagnapõletik	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	Vähemalt 14 päeva
Mao-sooletrakti ja kõhuõõne infektsioonid	Diarröa, mis on põhjustatud bakteriaalsete patogeenide poolt, sh <i>Shigella spp.</i> välja arvatud <i>Shigella dysenteriae</i> tüüp 1 ning raske „reisijate kõhulahtisuse“ empiiriline ravi	400 mg kaks korda ööpäevas	1 päev
	Diarröa, mis on põhjustatud patogeeni <i>Shigella dysenteriae</i> tüüp 1 poolt	400 mg kaks korda ööpäevas	5 päeva
	<i>Vibrio cholerae</i> põhjustatud diarröa	400 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
	Kõhutüüfus	400 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud kõhuõõne infektsioonid	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	5 kuni 14 päeva
Naha ja pehmete kudede infektsioonid		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
Luude ja liigeste infektsioonid		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	Maksimaalselt 3 kuud
Infektsioonide ravi või profülaktika neutropeeniaga patsientidel. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos sobivate antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga vastavalt kohalikule juhisele		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	Ravi tuleb jätkata kogu neutropeenias esinemise aja
Siberi katku kopsuvormi ekspositsioonijärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes vajavad parenteraalset ravi. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik		400 mg kaks korda ööpäevas	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> ’ega kokkupuute kinnitust

Lapsed ja noorukid

Näidustused	Ööpäevane annus mg-des	Ravi kogukestus (sealhulgas üleminek suukaudsele ravile nii kiiresti kui võimalik)
Tsüstiline fibroos	10 mg/kg kohta kolm korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	10 kuni 14 päeva
Komplitseeritud kuseteede infektsioonid ja püelonefriit	6...10 mg/kg kohta kolm korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	10 kuni 21 päeva

Siberi katku kopsuvormi ekspositsioonijärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes vajavad parenteraalset ravi. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik	10...15 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> 'ega kokkupuute kinnitust
Teised rasked infektsioonid	10 mg/kg kohta kolm korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	Vastavalt infektsiooni tüübile

Eakad

Eakatele patsientidele tuleb annus määrata infektsiooni raskust ning kreatiniini kliirensit arvesse võttes.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Soovitavlikud alg- ja säilitusannused neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele:

Kreatiniini kliires [ml/min/1.73 m ²]	Plasma kreatiniin [μmol/l]	Intravenoosne annus [mg]
> 60	< 124	vt tavaline annustamine
30...60	124 kuni 168	200...400 mg iga 12 tunni järel
< 30	> 169	200...400 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi patsiendid	> 169	200...400 mg iga 24 tunni järel (pärast dialüüsi)
Peritoneaaldialüüsi patsiendid	> 169	200...400 mg iga 24 tunni järel

Halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.
Annustamist neeru- ja/või maksafunktsiooni kahjustusega lastel ei ole uuritud.

Manustamisviis

Enne manustamist tuleb tsiprofloksatsiini lahust visuaalset kontrollida võõrosakeste või värvimuutuste suhtes.

Kasutada võib vaid selget ja osakestevaba lahust.

Tsiprofloksatsiini manustatakse intravenoosse infusiooni teel.

Lastel peab infusiooni kestuseks olema 60 minutit.

Täiskasvanutel on tsiprofloksatsiinilahuse 400 mg annuse infusiooni kestuseks 60 minutit ning 100 ja 200 mg annuse infusiooni kestuseks 30 minutit.

Aeglane infusioon suurde veeni vähendab ebamugavustunnet patsiendil ja vähendab veeniärrituse riski.

Infusioonilahust võib infundeerida otse või pärast segamist teise sobiliku infusioonilahusega (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste kinoloonide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini koosmanustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasked infektsioonid ning grampositiivsetest ja anaeroobsetest patogeenidest põhjustatud segainfektsioonid

Tsiprofloksatsiini monoterapia ei sobi raskete infektsioonide ja oletatavalt grampositiivsete ning anaeroobsete patogeenide põhjustatud infektsioonide raviks. Selliste infektsioonide korral tuleb tsiprofloksatsiini kasutada koos muude sobilike antibakteriaalsete ravimitega.

Streptokokk-infektsioonid (sealhulgas *Streptococcus pneumoniae*)

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

Suguteede infektsioonid

Epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste põhjustajaks võib olla fluorokinolooni suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos mõne teise sobiva antibakteriaalse ainega, välja arvatud, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae* esinemine on välistatud. Kui pärast kolmepäevast ravi kliinilist paranemist ei saavutata, tuleb ravi muuta.

Kõhuõõne infektsioonid

Andmed tsiprofloksatsiini kasutamise kohta operatsioonijärgsete kõhuõõne infektsioonide raviks on puudulikud.

Reisikõhulahtisus

Tsiprofloksatsiini valikul peab arvestama teavet tsiprofloksatsiin-resistentsuse kohta vastavate patogeenide osas külastatavates riikides.

Luude ja liigeste infektsioonid

Sõltuvalt mikrobioloogilisest hindamisest tuleb tsiprofloksatsiini manustada kombinatsioonis teiste antimikroobsete ravimitega.

Siberi katku kopsuvorm

Kasutamine inimestel põhineb *in vitro* tundlikkusel ning loomkatsete andmetel ja piiratud inimandmetel. Seoses siberi katku raviga peavad raviarstid juhinduma riiklikest ja/või rahvusvahelistest juhenditest.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Tsiprofloksatsiini kasutamisel lastel ja noorukitel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid. Ravi tsiprofloksatsiiniga tohib alustada vaid arst, kellel on kogemused tsüstilise fibroosi ja/või raskete infektsioonide ravimisel lastel ja noorukitel.

Noorloomadel on tsiprofloksatsiini kasutamisel tekkinud keharaskust kandvate liigeste artropaatiad. Ohutusandmete põhjal, mis saadi randomiseeritud topeltprime-uuringust tsiprofloksatsiini kasutamisel lastel (tsiprofloksatsiin: n = 335, keskmine vanus = 6,3 aastat; võrdlusravimid: n=349, keskmine vanus 6,2 aastat; vanusevahemik 1 kuni 17 aastat) ilmnas 42. päevaks ravimiga kahtlustatavalt seotud artropaatia (eristatud liigestega seotud kliinilistest nähtudest ja sümptomitest), mille esinemissagedus oli vastavalt 7.2% ja 4.6%. Ravimsõltuva artropaatia esinemissagedus 1-aastase jälgimise lõpus oli vastavalt 9.0% ja 5.7%. Ravimsõltuva artropaatia esinemissageduse suurenemine ajas ei olnud gruppide vahel statistiliselt oluline. Liigeste ja/või ümbritsevate kudede võimalike kõrvaltoimete tõttu tohib ravi alustada ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat kaalumist.

Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral

Kliinilistesse uuringutesse on kaasatud lapsi ja noorukeid vanuses 5...17 eluaastat. Kogemused 1...5 aastaste laste ravimisel on piiratud.

Tüsistunud kuseteede infektsioonid ja põelonefriit

Tsiprofloksatsiini kasutamist kuseteede infektsioonide korral tuleb kaaluda vaid juhul, kui ühtki muud ravi ei saa teostada. Ravi peab põhinema mikrobioloogiliste uuringute tulemustel.

Kliinilistesse uuringutesse on kaasatud lapsi ja noorukeid vanuses 1...17 eluaastat.

Muud spetsiifilised rasked infektsioonid

Tsiprofloksatsiini kasutamine võib olla põhjendatud mikrobioloogiliste uuringute tulemuste põhjal ka muude raskete infektsioonide raviks kooskõlas kohalike ravijuhistega või pärast ravi kasulikkuse ja sellega seotud riskide hoolikat hindamist, kui muid ravimeid ei ole võimalik kasutada või kui tavapärane ravi on ebaõnnestunud.

Tsiprofloksatsiini kasutamist spetsiifiliste raskete infektsioonide korral, mida ei ole ülevalpool mainitud, ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud ning kliiniline kogemus on piiratud. Seepärast peab olema nende infektsioonidega patsientide ravimisel ettevaatlik.

Ülitundlikkus

Pärast ühekordse annuse manustamist võib esineda ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaksiat ja anafülaktoidseid reaktsioone, mis võivad olla eluohtlikud (vt lõik 4.8). Sellise reaktsiooni tekkimisel peab katkestama tsiprofloksatsiini kasutamise ning alustama sobiva medikamentoosse raviga.

Lihask-skeletisüsteem

Tsiprofloksatsiini ei kasutata üldjuhul patsientidel, kellel on anamneesis kinoloonraviga seotud kõõlusepõletik/-haigus. Väga harvadel juhtudel on siiski pärast haigustekitaja mikrobioloogilist analüüsi ja riski/kasu suhte hindamist määratud tsiprofloksatsiini ka sellistele patsientidele teatud raskete infektsioonide raviks, eriti standardravi ebaõnnestumise või bakteri resistentsuse korral, mil mikrobioloogilised tulemused õigustavad tsiprofloksatsiini kasutamist.

Tsiprofloksatsiini kasutamisel, eriti 48 tunni jooksul peale ravi alustamist, on ilmnenud tendiniiti ja kõõlusebendit (eriti Achilles'e kõõlus), mis on mõnikord kahepoolne. Tendinopaatia risk võib suureneada eakatel patsientidel või neil, keda samaaegselt ravitakse kortikosteroididega (vt lõik 4.8).

Tendiniidi sümptomite (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada. Haigestunud jäset tuleb hoida hoolikalt puhkeasendis.

Tsiprofloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on *Myasthenia gravis* (vt lõik 4.8).

Valgustundlikkus

Tsiprofloksatsiini kasutamisel on tekkinud valgustundlikkusreaktsioone. Tsiprofloksatsiini kasutavatel patsientidel tuleb soovitada vältida ravi ajal ereda päikesevalguse või ultraviolettkiirguse otsest mõju (vt lõik 4.8).

Kesknärvisüsteem

Teadaolevalt soodustab kinoloonide kasutamine krampihoogude teket või alandab krampide tekkimise läve. Tsiprofloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel, kuna see võib soodustada krampihoogude teket. Krampihoov tekkimisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga lõpetada (vt lõik 4.8). Psühhiaatrilised reaktsioonid võivad tekkida isegi peale esimese tsiprofloksatsiini annuse manustamist. Harvadel juhtudel võib stress või psühhos kujuneda ennastohustavaks käitumiseks. Sellistel juhtudel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada.

Tsiprofloksatsiini saavatel patsientidel on teatatud polüneuropaatia juhtudest (tekivad neurooloogilised sümptomid nagu valu, põletustunne, tundlikkushäired või lihaskõrvaltoime üheksa sümptomi või kombineeritult). Patsientidel, kes kogevad neuropaatia sümptomeid, sealhulgas valu, põletustunnet, torkimistunnet, tuimust ja/või nõrkust, tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada, et vältida pöördumatu seisundi tekkimist (vt lõik 4.8).

Südame häired

Fluorokinoloonide, sh tsiprofloksatsiini manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on teadaolev QT-intervalli pikenemise risk, nt:

- kaasasündinud pikk QT-sündroom,

- samaaegne QT-intervalli pikendavate ravimite kasutamine (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid),
- korrigeerimata elektrolüütide tasakaaluhäire (hüpokaleemia, hüpomagneseemia),
- südame haigus (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia).

Eakad patsiendid ja naised võivad olla QT-intervalli pikendavate ravimite suhtes tundlikumad. Seega fluorokinoloonide, sh tsiprofloksatsiini manustamisel nendele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

(Vt lõik 4.2 Eakad, lõigud 4.5, 4.8, 4.9).

Seedetrakt

Kui ravi ajal või pärast ravi (isegei mitu nädalat peale ravi) tekib raske ja püsiv kõhulahtisus, võib see viidata antibiootikumravist tingitud koliidile (eluohlik, võimaliku fataalse lõppega), mis vajab otsekohest ravi (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb tsiprofloksatsiini kasutamine koheselt lõpetada ja alustada asjakohase raviga. Antiperistaltiliste ravimite kasutamine on sel juhul vastunäidustatud.

Neerud ja kuseteed

Teatatud on tsiprofloksatsiiniga seotud kristalluriast (vt lõik 4.8). Tsiprofloksatsiini kasutamise ajal tuleb tagada patsiendi küllaldane hüdreeritus ning vältida uriini muutumist ülemäära leeliseliseks.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuna tsiprofloksatsiin eritub suurel määral neerude kaudu muutumatul kujul, on neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vajalik annuse kohandamine nagu on kirjeldatud lõigus 4.2, vältimaks kõrvaltoimete suurenemise riski tsiprofloksatsiini kumuleerumise tõttu.

Maks ja sapiteed

Seoses tsiprofloksatsiini kasutamisega on teatatud maksanekroosist ja eluohtlikust maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Mistahes maksahaiguse nähtude tekkimisel (nt anoreksia, ikterus, tume uriin, pruritus või pingetunne kõhus) tuleb ravi katkestada.

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus

Patsientidel, kellel esineb glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus, on teatatud seoses tsiprofloksatsiini kasutamisega hemolüütiliste reaktsioonide tekkest. Tsiprofloksatsiini kasutamist nendel patsientidel tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui võimalik saadav kasu kaalub üles potentsiaalselt tekkiva riski. Sellisel juhul tuleb patsienti jälgida võimaliku hemolüüsi tekke suhtes.

Resistentsus

Tsiprofloksatsiini ravikuuri ajal või peale seda võivad eristuda tsiprofloksatsiinile resistentsed bakterid, koos ilmse superinfektsiooni tekkega või ilma. Eriti suur on risk resistentsete bakterite tekkeks pikaajalise ravikuuri korral, haiglatekkeliste infektsioonide ravimisel ja/või *Staphylococcus* 'e ja *Pseudomonas* 'e põhjustatud infektsioonide ravimisel.

Tsütokroom P450

Tsiprofloksatsiin inhibeerib CYP1A2, mistõttu võib samaaegselt manustatavate sama ensüümi vahendusel metaboliseeritavate ravimite (nt teofülliin, klosapiin, ropinirool, tisanidiin) kontsentratsioon plasmas suureneda. Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini koosmanustamine on vastunäidustatud. Seetõttu tuleb patsiente, kes kasutavad neid ravimeid samaaegselt tsiprofloksatsiiniga hoolikalt jälgida üleannustamise kliiniliste sümptomite suhtes, samuti võib olla vajalik plasmakontsentratsioonide (nt teofülliooni) määramine (vt lõik 4.5).

Metotreksaat

Tsiprofloksatsiini samaaegne kasutamine koos metotreksaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Toime analüüsidele

Tsiprofloksatsiini saaval patsientidel võib tsiprofloksatsiini *in vitro* aktiivsus *Mycobacterium tuberculosis* 'e suhtes anda valenegatiivseid bakterioloogilisi tulemusi liikide määramisel.

Manustamiskoha reaktsioonid

Tsiprofloksatsiini intravenoosel manustamisel on teatatud paiksetest süstekoha reaktsioonidest. Need reaktsioonid tekivad sagedamini, kui infusiooniaeg on 30 minutit või vähem. Need võivad ilmneda paiksete nahareaktsioonidena, mis kaovad kiiresti infusiooni lõpetamisel. Edaspidine intravenoosne manustamine ei ole vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui reaktsioonid tekivad taas või halvenevad.

Naatriumkloriidi koormus

Patsientide puhul, kelle jaoks on soola manustamine meditsiiniline probleem (patsiendid südame paispuudulikkusega, neerupuudulikkusega, nefrootilise sündroomiga jne), tuleb arvestada naatriumi lisakoormusega (naatriumkloriidi sisaldus, vt lõik 2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime tsiprofloksatsiinile:

QT-intervalli pikendavad ravimid

Nagu teisigi fluorokinoloone, tuleb ka tsiprofloksatsiini kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad samaaegselt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid) (vt lõik 4.4).

Probenetsiid

Probenetsiid inhibeerib tsiprofloksatsiini renaalset ekskretsiooni. Probenetsiidi ja tsiprofloksatsiini koosmanustamisel tsiprofloksatsiini sisaldus vereplasmas suureneb.

Metoklopramiid

Metoklopramiid kiirendab tsiprofloksatsiini imendumist (suukaudse manustamise korral), mille tulemusel saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon kiiremini. Toimet tsiprofloksatsiini biosaadavusele ei täheldatud.

Omeprasool

Tsiprofloksatsiini ja omeprasooli sisaldavate ravimite samaaegne manustamine langetab vähesel määral tsiprofloksatsiini $C_{\max-i}$ ja AUC-d.

Tsiprofloksatsiini toime teistele ravimitele:

Tisanidiin

Tisanidiini ei tohi manustada koos tsiprofloksatsiiniga (vt lõik 4.3). Tervetel inimestel läbiviidud kliinilises uuringus täheldati tisanidiini kontsentratsiooni tõusu plasmas ($C_{\max}$ suurenes 7-kordselt, vahemik: 4 kuni 21 korda; AUC suurenes: 10 korda, vahemik: 6 kuni 24 korda), kui manustati samaaegselt tsiprofloksatsiiniga. Tisanidiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas on seotud potentsieeritud hüpotensiivse ja sedatiivse toimega.

Metotreksaat

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

Teofülliin

Tsiprofloksatsiini ja teofülliooni samaaegne manustamine võib põhjustada ebasoovitavat teofülliooni kontsentratsiooni suurenemist plasmas. See võib põhjustada teofülliinist tulenevaid kõrvaltoimeid, mis võivad harva olla eluohtlikud või letaalsed. Selle kombinatsiooni kasutamisel tuleb kontrollida teofülliooni kontsentratsioone ja vajadusel vähendada annust (vt lõik 4.4).

Teised ksantiini derivaadid

Tsiprofloksatsiini ja kofeiini või pentoksüfülliini (okspentifülliin) koosmanustamisel on teatatud ksantiinide sisalduse suurenemisest vereseerumis.

Fenütoiin

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

Tsüklosporiin

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

K-vitamiini antagonistid

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine K-vitamiini antagonistidega võib suurendada selle antikoagulaatiivseid toimeid. Riskiaste võib muutuda sõltuvalt patsiendi olemasolevast infektsioonist, vanusest ja üldseisundist. Nii on tsiprofloksatsiini toimet INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) 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 taset korduvalt kontrollida.

Glibenklamiid

Teatud juhtudel võib glibenklamiidi sisaldavate ravimite ja tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine intensiivistada glibenklamiidi toimet (hüpoglükeemia).

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 toimeid (vt lõik 4.4).

Ropinirool

Kliinilises uuringus täheldati, et tsiprofloksatsiini manustamisel koos ropinirooliga, mis on mõõdukas CYP450 1A2 isoensüüm, suurenes ropinirooli C_{max} ja AUC vastavalt 60% ja 84%. Vahetult pärast manustamist koos tsiprofloksatsiiniga on soovitatav jälgida ropinirooliga seotud kõrvaltoimeid ning vastavalt vajadusele kohandada annust (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 lidokaiinravi taluti hästi, võib samaaegsel manustamisel esineda kõrvaltoimeid, mis kaasnevad tsiprofloksatsiini koostoimetega.

Klosapiin

Pärast 250 mg tsiprofloksatsiini manustamist koos klosapiiniga 7 päeva jooksul suurenes klosapiini ja N-desmetüülklosapiini kontsentratsioon seerumis vastavalt 29% ja 31%. Ravi ajal ja vahetult pärast manustamist koos tsiprofloksatsiiniga on soovitatav kliiniline jälgimine ning klosapiini annuse vastav kohandamine (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.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Olemasolevad andmed tsiprofloksatsiini manustamise kohta rasedatele naistele ei viita tsiprofloksatsiini väärarenguid põhjustavatele omadustele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Kinoloonidega kokkupuutunud noorloomadel ja loomaloodetel on täheldatud toimet väljaarenemata kõhredele, seega

ei saa välistada ravimi kahjustavat toimet väljaarenemata inimorganismi/loote liigesekõhredele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna on eelistatav vältida tsiprofloksatsiini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Tsiprofloksatsiin eritub rinnapiima. Potentsiaalse kõhrekahjustuse riski tõttu vastsündinule ei tohi tsiprofloksatsiini imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oma neuroloogiliste toimete tõttu võib tsiprofloksatsiin mõjutada reaktsiooniga. Seetõttu võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime olla halvenenud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus ja kõhulahtisus.

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse jälgimise käigus kogutud tsiprofloksatsiini (suukaudne, intravenoosne ja üleminek ühelt teiselt) kõrvaltoimed on loetletud all esinemissageduste järgi. Sageduse analüüsimisel võeti arvesse andmeid nii suukaudse kui intravenoosse manustamise kohta.

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		Mükotootilised super-infektsioonid	Antibiootikumidega seotud koliit (väga harva võimaliku fataalse lõpuga) (vt lõik 4.4)		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Eosinofiilia	Leukopeenia Aneemia Neutropeenia Leukotsütoos Trombotsüopeenia Trombotsüteemia	Hemolüütiline aneemia Agranulotsütoos Pantsüopeenia (eluohtlik) Luuüdi depressioon (eluohtlik)	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon Allergiline ödeem/ angioödeem	Anafülaktiline reaktsioon Anafülaktiline šokk (eluohtlik) (vt lõik 4.4) Seerumtõve sarnane reaktsioon	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	Hüperglükeemia		

Psühhiaatrilised häired		Psühho-motoorne hüperaktiivsus /agiteeritus	Segasus ja desorientatsioon Ärevusreaktsioonid Ebatavalised unenäod Depressioon (võimalik, et kulmineerub suitsiidimõtete või-katsetega ja täideviidud enesetapuga (vt lõik 4.4) Hallutsinatsioonid	Psühhootilised reaktsioonid (võimalik, et kulmineerub suitsiidimõtete või-katsetega ja täideviidud enesetapuga (vt lõik 4.4)	
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pearinglus Unehäired Maitsetundlik-kuse häired	Paresteesia Düsesteesia Hüpesteesia Treemor Krambihood (sh <i>status epilepticus</i> , vt lõik 4.4) Vertiigo	Migreen Koordinatsioonihäired Kõnnaku häired Haistmisnärvihäired Intrakraniaalne hüpertensioon	Perifeerne neuropaatia (vt lõik 4.4)
Silma kahjustused			Nägemishäired (nt diploopia)	Visuaalsed värvimuutused	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus Kuulmise kadu/halvenenud kuulmine		
Südame häired			Tahhükardia		Ventrikulaarne arütmia ja <i>torsade de pointes*</i> (teatatud peamiselt QT intervalli pikenemise riskifaktoritega patsientidel), QT intervalli pikenemine EKG-l (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
Vaskulaarsed häired			Vasodilatatsioon Hüpotensioon Sünkoop	Vaskuliit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe (sh astmaatilise seisund)		
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus	Oksendamine Seedetrakti ja abdominaalsed valud Düspepsia Kõhugaasid		Pankreatiit	

Maksa ja sapiteede häired		Trans- aminaaside aktiivsuse tõus Bilirubiini taseme tõus	Maksakahjustus Kolestaatiline ikterus Hepatiit	Maksanekroos (väga harva areneb eluohtlikuks maksapuuduliku- seks) (vt lõik 4.4)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Sügelus Urtikaaria	Valgustundlikkus- reaktsioonid (vt lõik 4.4)	Petehhiad Multiformne erüteem Nodoosne erüteem Stevensi- Johnsoni sündroom (potentsiaalselt eluohtlik) Toksiline epidermaalne nekroolüüs (potentsiaalselt eluohtlik)	Äge generaliseeru- nud eksantematoos- ne pustuloos (AGEP)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihaskoe valu (nt. jäsemete valu, seljavalu, valu rinnus) Artralgia	Müalgia Artriit Lihastoonuse tõus ja krampid	Lihasnõrkus Tendiniit Kõõluserebend (valdavalt Achilleus'e kõõlus) (vt lõik 4.4) <i>Myasthenia gravis</i> 'e sümptomite süvenemine (vt lõik 4.4)	
Neerude ja kuseteede häired		Neeru- kahjustus	Neerupuudulikkus Hematuuria Kristalluuria (vt lõik 4.4) Tubulo- interstitsiaalne nefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia Palavik	Turse Higistamine (hüperhidroos)		
Uuringud		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus seerumis	Suurenenud amülaasi tase		INR-i väärtuse suurenemine (patsientidel, kes saavad ravi K- vitamiini antagonistidega)

Järgmised kõrvaltoimed esinesid sagedamini patsientidel, kes said ravi intravenoosselt või üleminekuga intravenoosselt suukaudsele ravile.

Sage	Oksendamine, mööduv transaminaaside aktiivsuse tõus, nahalööve
------	--

Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, trombotsüteemia, segasus ja desorientatsioon, hallutsinatsioonid, paresteesia, düsesteesia, krambid, vertiigo, nägemishäired, kuulmiskadu, tahhükardia, vasodilatatsioon, hüpotensioon, mööduv maksakahjustus, kolestaatiline ikterus, neerupuudulikkus, turse
Harv	Pantsütopeenia, luuüdi depressioon, anafülaktiline šokk, psühhootilised reaktsioonid, migreen, haistmisnärvide häired, kuulmiskahjustus, vaskuliit, pankreatiit, maksanekroos, petehhia, kõõluserebend

Lapsed

Artropaatia juhud, mida on eelnevalt mainitud, põhinevad andmetel, mis on saadud täiskasvanutega läbi viidud uuringutest. On teatatud, et lastel esineb artropaatiat sageli (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Üleannuse korral kuni 12 g on teatatud kergetest toksilisuse sümptomitest. Ägeda üleannustamise korral kuni 16 g on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tekkest.

Üleannustamise sümptomid on pearinglus, treemor, peavalud, väsimus, krambid, hallutsinatsioonid, segasus, ebamugavustunne kõhus, maksa- ja neerukahjustus, samuti kristalluuria, hematuuria. On teatatud pöörduvast neerutoksilisusest.

Vajadusel, eraldi rutiinsetest esmaabi meetmetest, on soovitatav jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas uriini pH-d ja happelisust, et vältida kristalluuria teket. Kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad antatsiidid võivad teoreetiliselt vähendada tsiprofloksatsiini imendumist üleannustamise korral. Ainult väike kogus tsiprofloksatsiini (<10%) eemaldub organismist hemo- või peritoneaaldialüüsiga. Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi. QT-intervalli pikenemise võimaluse tõttu tuleb jälgida EKG-d.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kinoloonid, fluorokinoloonid.
ATC kood: J01MA02

Toimemehhanism

Nagu fluorokinoloonidele omane, põhineb ka tsiprofloksatsiini bakteritsiidne toime topoisomeraas II (DNA-güraas) ja topoisomeraas IV inhibeerimisel, mis on vajalik bakteri DNA replikatsiooniks, transkriptsiooniks, parandamiseks ja rekombinatsiooniks.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe

Efektiivsus sõltub põhiliselt maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) ja tsiprofloksatsiini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) vahelisest suhtest bakteriaalse patogeeni suhtes ning kõveraalse pindala (AUC) ja MIC suhtest.

Resistentsuse mehhanism

In vitro resistentsus tsiprofloksatsiini võib olla omandatud järk-järgulise protsessina nii DNA-güraasi kui topoisomeraas IV genoomi muteerumisel. Tsiprofloksatsiini ristresistentsus teiste fluorokinoloonidega on varieeruv. Üksikud mutatsioonid ei põhjusta tavaliselt kliinilist resistentsust, kuid hulgi mutatsioonid põhjustavad tavaliselt kliinilist resistentsust paljude või kõikide selle rühma toimeainete suhtes.

Läbitungimisvõimel ja/või toimeaine väljavoolupumba (*efflux pump*) resistentsusmehhanismil võivad olla erinevad toimed fluorokinoloonide tundlikkusele, mis sõltub selle klassi erinevate toimeainete füsioloogilistest omadustest ning iga toimeaine transpordisüsteemi afiinsusest. Kõik *in vitro* resistentsuse mehhanismid on sageli näha kliinilistel isolaatidel. Tundlikkust tsiprofloksatsiini suhtes

võivad mõjutada ka teisi antibiootikume inaktiveerivad resistentsuse mehhanismid, näiteks läbitungimistõkked (sagedad *Pseudomonas aeruginosa* puhul) ja väljavoolumehhanismid.

Teatud on plasmiidide poolt vahendatud resistentsusest, mida on seostatud qnr-geenidega.

Antibakteriaalse aktiivsuse toimespekter:

Murdepunktid eristavad tundlikke tüvesid keskmise tundlikkusega tüvedest ning viimaseid omakorda resistentsetest tüvedest:

EUCAST soovitus:

- *Enterobacteriaceae*: $\leq 0,5$ µg/ml tundlikele, > 1 µg/ml resistentsetele mikroorganismidele;
- *Pseudomonas spp.* $\leq 0,5$ µg/ml tundlikele, > 1 µg/ml resistentsetele mikroorganismidele;
- *Acinetobacter spp.* ≤ 1 µg/ml tundlikele, > 1 µg/ml resistentsetele mikroorganismidele;
- *Staphylococcus spp.*¹ ≤ 1 µg/ml tundlikele, > 1 µg/ml resistentsetele mikroorganismidele;
- *H. influenzae* ja *Moraxella catarrhalis* $\leq 0,5$ µg/ml tundlikele, $> 0,5$ µg/ml resistentsetele mikroorganismidele;
- *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,03$ µg/ml tundlikele, $> 0,06$ µg/ml resistentsetele mikroorganismidele;
- *Neisseria meningitidis*: $\leq 0,03$ µg/ml tundlikele, $> 0,06$ µg/ml resistentsetele;
- liigiga mitteseotud murdepunktid* on $\leq 0,5$ µg/ml tundlikele ja > 1 µg/ml resistentsetele mikroorganismidele.

1-*Staphylococcus spp.* tsiprofloksatsiini murdepunktid on seotud suureannuselise raviga.

*- Liigiga mitteseotud murdepunktid on määratud peamiselt PK/PD andmete põhjal ja ei sõltu spetsiifiliste liikide MIC-jaotumisest. Need on ette nähtud kasutamiseks ainult liikide puhul, millele kindlat piirväärtust ei ole määratud, mitte aga liikide puhul, mille suhtes ei soovitata tundlikkust testida.

Omandatud resistentsuse esinemismäär võib teatud tüvede puhul varieeruda nii geograafiliselt kui ajas, mistõttu on vajalik teada resistentsuse lokaalset staatust, eriti raskete infektsioonide ravimisel.

Kui lokaalsest resistentsusest tingituna on teatud infektsioonide ravis kasutatavate antibiootikumide efektiivsus küsitav, tuleb küsida eksperdi nõuannet.

Oluliste liikide grupeerimine vastavalt tsiprofloksatsiini tundlikkusele (*Streptococcus* liike vt lõik 4.4)

TAVALISELT TUNDLIKUD LIIGID
<u>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>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 TEKKIDA OMANDATUD RESISTENTSUSE PROBLEEM
<u>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Gramnegatiivsed aeroobsed 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 ORGANISMID
<u>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroobsed mikroorganismid</u> Välja arvatud need, mis loetletud ülevalpool
<u>Teised mikroorganismid</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

* Kliinilist efektiivsust on tõestatud tundlike isolaatide suhtes heakskiidetud kliiniliste näidustuste puhul

⁺ Resistentsuse määr $\geq 50\%$ ühes või rohkemas EL-i riigis

(\$): Loomulik keskmine tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

(1): Uuringud on teostatud katseloomadel, kellel on *Bacillus anthracis* 'e infektsioon nende spooride sissehingamise tõttu; need uuringud näitavad, et antibiootikumravi alustamine vahetult pärast kokkupuudet aitab vältida haigestumist, kui ravi on määratud selliselt, et see vähendab spooride arvu

organismis alla nakatava taseme. Inimesele soovitatav annus põhineb peamiselt *in vitro* tundlikkusel ning loomkatsete andmetel ja piiratud inимандmetel. Kahekuuline ravi täiskasvanutel suukaudse tsiprofloksatsiiniga, annuses 500 mg 2 korda ööpäevas, arvatakse olevat efektiivne siberi katku infektsiooni vältimiseks inimesel. Raviarst peab juhinduma riiklikest ja/või rahvusvahelistest siberi katku ravi puudutavatest konsensusdokumentidest.

(2): Metitsilliinresistentne *S. aureus* on väga sageli resistentne ka fluorokinoloonidele. Resistentse määr metitsilliini suhtes on ligikaudu 20...50%-l kõikidel stafülokokkide liikidel ja on tavaliselt kõrgem nosokomiaalsetel isolaatidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsiprofloksatsiini intravenoosse manustamise järgselt saavutatakse keskmine maksimaalne plasma kontsentratsioon infusiooni lõpuks. Intravenoosel manustamisel on tsiprofloksatsiini farmakokineetika lineaarne annuse vahemikus kuni 400 mg.

Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus, kui annustatakse kas kaks või kolm korda ööpäevas intravenooselt, ei tõendanud tsiprofloksatsiini või selle metaboliitide akumulendumist.

Nii 200 mg tsiprofloksatsiini intravenoosel infusioonil 60 minuti jooksul kui ka 250 mg tsiprofloksatsiini manustamisel suu kaudu, mõlemad iga 12 tunni järel, saadi võrdne plasmakontsentratsiooni kõveraalline pindala (AUC).

400 mg tsiprofloksatsiini manustamine intravenooselt 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel oli bioekvivalentne 500 mg suukaudse tsiprofloksatsiiniga, mida manustati iga 12 tunni järel (AUC suhtes).

400 mg annuse manustamine intravenooselt 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel andis tulemuseks sarnase C_{max} , mida täheldati 750 mg suukaudse annuse korral.

400 mg tsiprofloksatsiini manustamine intravenooselt 60 minuti jooksul iga 8 tunni järel oli võrdeline AUC-ga, mis saadi 750 mg suukaudsel manustamisel iga 12 tunni järel.

Jaotumine

Tsiprofloksatsiin seondub valkudega vähe (20...30%). Tsiprofloksatsiin on plasmas suures osas ioniseerimata kujul ning tal on püsikontsentratsioonil suur jaotusmaht 2...3 l/kg kohta.

Tsiprofloksatsiini kontsentratsioonid on suured mitmesugustes kudedes, näiteks kopsudes (epiteelkoe vedelik, alveolaarsed makrofaagid, biopsiakude), ninakõrvalurgetes ja põletikulistes kolletes (kantariin-villivedelik) ja kuseteedes (uriin, eesnäärre, emaka limaskest), kus saavutatakse kokku plasmakontsentratsiooni ületav kontsentratsioon.

Metabolism

Väikestes kontsentratsioonides on kindlaks määratud neli järgmist metaboliiti: desetyltsiprofloksatsiin (M 1), sulfotsiprofloksatsiin (M 2), oksatsiprofloksatsiin (M 3) ja formüültsiprofloksatsiin (M 4). Metaboliitidel avaldub *in vitro* antibakteriaalne toime, mis on nõrgem kui lähteühendil.

Tsiprofloksatsiin on teadaolevalt CYP450 1A2 isoensüümide mõõdukas inhibiitor.

Eritumine

Tsiprofloksatsiin eritub suures osas muutumatul kujul nii neerude kui ka vähemal määral rooja kaudu.

Tsiprofloksatsiini eritumine (% annusest)		
	Intravenoosne manustamine	
	Uriin	Roe
Tsiprofloksatsiin	61,5	15,2
Metaboliidid (M ₁ ...M ₄)	9,5	2,6

Neerukliirens on vahemikus 180...300 ml/kg/h ja kogukeha kliirens vahemikus 480...600 ml/kg/h. Tsiprofloksatsiin allub nii glomerulaarfiltratsioonile kui ka tubulaarsekretsioonile. Raske neerufunktsiooni kahjustuse korral pikenevad tsiprofloksatsiini poolväärtusajad kuni 12 tunnini.

Tsiprofloksatsiini mitterenaalne kliirens on tingitud peamiselt aktiivsest transintestinaalsest eritumisest ja metabolismist. 1% annusest eritub sapi kaudu. Tsiprofloksatsiini sisaldub sapis suurtes kontsentratsioonides.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel on piiratud.

Lastega (vanuses üle 1 aasta) teostatud uuringus ei olnud C_{max} ja AUC vanusest sõltuvad. C_{max} ja AUC märkimisväärset suurenemist korduva annuse (10 mg/kg kolm korda ööpäevas) kasutamisel ei täheldatud.

10 raske sepsisega alla 1-aastasel lapsel oli pärast 1-tunnist intravenoosset infusiooni 10 mg/kg C_{max} 6,1 mg/l (vahemik 4,6...8,3 mg/l) ja 1 kuni 5-aastastel lastel 7,2 mg/l (vahemik 4,7...11,8 mg/l). AUC väärtused olid vastavates vanuserühmades 17,4 mg*h/l (vahemik 11,8...32,0 mg*h/l) ja 16,5 mg*h/l (vahemik 11,0...23,8 mg*h/l).

Need väärtused on samas vahemikus kui täiskasvanutel raviannuste kasutamisel. Erinevate infektsioonidega pediaatriliste patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on prognoositav keskmine poolväärtusaeg lastel ligikaudu 4...5 tundi ja suukaudse suspensiooni biosaadavus 50...80%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Nagu paljud teisedki kinoloonid, on tsiprofloksatsiin kliiniliselt asjakohastel kontsentratsioonitasemetel loomadele fototoksiline. Andmed fotomutageensuse/fotokartsinogeensuse kohta näitavad tsiprofloksatsiini nõrka fotomutageenset või fototumorigeenet toimet *in vitro* ja loomkatsetes. See toime oli võrreldav teiste güraasi inhibiitorite toimega.

Liigeste taluvus:

Nagu on teatatud ka teiste güraasi inhibiitorite puhul, põhjustab tsiprofloksatsiin noorloomadel suurte kandvate liigeste kahjustusi. Kõhre kahjustuse ulatus sõltub vanusest, loomaliigist ja annusest, kahjustust saab vähendada vastava liigese koormust vähendades. Uuringud täiskasvanud loomadega (rott, koer) kõhrekahjustusi ei näidanud. Uuringus noorte inglise hagijatega põhjustas tsiprofloksatsiin terapeutilistes annustes pärast kahe nädala ravi raskeid liigesekahjustusi, mida täheldati ka veel 5 kuu möödumisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Piimhape
Naatriumkloriid
Vesinikkloriidhape (pH kohaldamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ciprofloxacin Claris 2mg/ml on kokkusobimatu selliste süstelahustega, mis on füüsikaliselt või keemiliselt ebastabiilsed lahuse pH 3,9...4,5 juures (nt penitsilliinid, hepariini lahused).

Seda ravimit tohib segada vaid lahustega, mis on märgitud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Klaasist viaalid/pudelid: 3 aastat.

Mitte-PVC kotid: 2 aastat.

Pärast esmakordset avamist:

Üheannuseline viaal. Kasutada kohe pärast avamist.

Pärast lahjendamist:

Pärast lahjendamist kasutada 42 tunni jooksul.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmistatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Viaalid/pudelid: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Hoida viaalid/pudelid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte-PVC kott: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Hoida kott välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp II läbipaistev klaas, seestpoolt silikoonitud, värvitud pudelid silikoonitud halli bromobutüülkummist korgiga, sisaldab 50 ml, 100 ml või 200 ml Ciprofloxacini Claris 2 mg/ml infusioonilahust.

Pakendi suurus: Üks viaal/pudel papp-karbis.

Mitte-PVC kotid, mis sisaldavad 50 ml, 100 ml või 200 ml Ciprofloxacini Claris 2 mg/ml infusioonilahust.

Pakendi suurus: Üks kott välispakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ciprofloxacini Claris 2 mg/ml infusioonilahus sobib kokku Ringeri lahusega, 0,9% naatriumkloriidi lahusega, 5% ja 10% glükoosilahusega, glükoosi/soola ja fruktoosi 10% lahusega.

Ravimit ei tohi segada teiste infusioonilahustega ja süstelahustega, mis on pH väärtuste 3,9...4,5 juures füüsiliselt või keemiliselt ebastabiilsed (vt lõik 6.2).

Ravimi 100 mg ja 200 mg annused tuleb manustada veeni 30 minuti jooksul. 400 mg annus tuleb infundeerida 60 minuti jooksul.

Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt võõrosakeste ja värvuse suhtes kontrollida. Kasutada tohib ainult selget ja osakestevaba lahust.

Ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele, vahetult pärast kasutamist.

Kasutamise kergendamiseks tuleb viaali kork läbistada keskmises rõngas. Välimise rõnga läbistamine võib põhjustada viaali korgi kahjustumist.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Claris Lifesciences (UK) Limited,
Crewe Hall,
Crewe, Cheshire, CW1 6UL
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

681210

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2014