

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Hospira 2 mg/ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusionestettä sisältää siprofloksasiinia (siprofloksasiinilaktaattina) 2 mg.

Apuaineet: 1 ml sisältää: 50 mg glukoosimonohydraattia: vastaa 45 mg glukoosia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

Infuusioliuoksen pH-arvo on 3,9–4,5.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Hospira 2 mg/ml infuusioneste, liuos, on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava olemassa oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

#### Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot
  - o keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe
  - o kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
  - o pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen, varsinkin jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
- Sukupuolielinten infektiot
  - o lisäkives-kivestulehdus, mukaan lukien herkün *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
  - o sisäsynnyntulehdus, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset.
- Maha-suolikanavan infektiot (ns. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden hoidossa, jos heillä on kuume, jonka epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

### Lapset ja nuoret

- Kystiseen fibroosiin liittyvät *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamat bronkopulmonaaliset infektiot
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot ja pyelonefriitti
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää myös vaikeiden infektioiden hoitoon lapsilla ja nuorilla, jos se katsotaan tarpeelliseksi.

Hoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

Annos määritetään käyttöaiheen, infektion vaikeusasteen ja infektiokohdan, taudinaiheuttajien siprofloksasiiniherkkyyden, potilaan munuaistoiminnan sekä lapsilla ja nuorilla potilaan painon perusteella.

Hoidon kesto määritetään sairauden vaikeusasteen sekä sen kliinisen kulun ja bakteriologisen etenemisen perusteella.

Suonensisäisen hoidon jälkeen voidaan siirtyä oraaliseen hoitoon, jos se lääkärin mielestä on aiheellista. Oraalinen hoito on aloitettava mahdollisimman pian suonensisäisen hoidon jälkeen.

Vaikeissa tapauksissa tai jos potilas ei kykene ottamaan tabletteja (esim. parenteraalista ravintoa saavat potilaat), suositellaan hoidon aloittamista laskimoon annettavalla siprofloksasiinilla, kunnes voidaan siirtyä annosteluun suun kautta.

Tiettyjen bakteerien (esim. *Pseudomonas aeruginosa*-, *Acinetobacter*- ja *Staphylococci*-bakteerien) aiheuttamien infektioiden hoito saattaa edellyttää suurempia siprofloksasiiniannoksia ja samanaikaista muuta sopivaan antibakteerista hoitoa.

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

### Aikuiset

<b>Käyttöaiheet</b>		<b>Vuorokausiannos (mg)</b>	<b>Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)</b>
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
	Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus	3 x 400 mg	28 vrk–3 kk
Virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)	Komplisoitunut ja komplisoitumaton pyelonefriitti	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–21 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Eturauhastulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	2–4 viikkoa (akuutti)
Sukupuolielinten infektiot	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Vähintään 14 vrk
Maha-suolikanavan infektiot ja vatsansisäiset infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp.-bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, turistiripulin empiirinen hoito	2 x 400 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 400 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 400 mg	3 vrk
	Lavantauti	2 x 400 mg	7 vrk
	Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	5–14 vrk
Iho- ja pehmytkudosinfektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Luuston ja nivelten infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	enintään 3 kk
Neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteerinfektiosta.  Siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille.  Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu		2 x 400 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu

### Pediatriset potilaat

<b>Käyttöaiheet</b>	<b>Vuorokausiannos (mg)</b>	<b>Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)</b>
Kystinen fibroosi	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja pyelonefriitti	3 x 6 mg/painokilo – 3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–21 vrk
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille.  Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	Infektion tyypin mukaan

### Iäkkäät potilaat

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

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

<b>Kreatiniinipuhdistuma [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Seerumin kreatiniini [µmol/l]</b>	<b>Suonensisäinen annos [mg]</b>
≥ 60	< 124	Ks. tavallinen annostus
30–60	124–168	200–400 mg 12 tunnin välein
< 30	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysipotilaat	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein (dialyysin jälkeen)
Peritoneaalidialyysipotilaat	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu.

### Antotapa

Tarkista siprofloksasiiniliuos silmämääräisesti ennen sen antamista. Jos liuos on sameaa, sitä ei saa käyttää.

Siprofloksasiini annetaan infuusiona laskimoon. Lapsilla infuusion kesto on 60 minuuttia.

Aikuisilla infuusion kesto on 60 minuuttia, kun Ciprofloxacin Hospira -annos on 400 mg, ja 30 minuuttia, kun Ciprofloxacin Hospira -annos on 200 mg. Hidas infuusio suureen verisuoneen helpottaa hoitoa potilaan kannalta ja vähentää verisuonen ärtymisen riskiä.

Infuusioliuoksen voi infusoida suoraan tai muihin yhteensopiviin infuusioliuoksiin sekoitettuna (ks. kohdat 6.2 ja 6.6).

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Siprofloksasiinin ja tisanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikeat infektiot sekä grampositiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot  
Siprofloksasiini ei sovellu yksinään vaikeiden infektioiden ja sellaisten infektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa on käytettävä siprofloksasiinin lisäksi muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Streptokokin (mukaan lukien *Streptococcus pneumoniae*) aiheuttamat infektiot  
Siprofloksasiinia ei suositella streptokokki-infektioiden hoitoon, sillä teho ei ole riittävä.

#### Sukupuolielinten infektiot

lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus voivat olla fluorokinoloneille resistenttien *Neisseria gonorrhoeae* -isolaattien aiheuttamia.

Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa tulisi siprofloksasiinin käyttöä harkita vain yhdessä toisen antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

#### Virtsatieinfektiot

*Escherichia coli* (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinolonille vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkkeen määrääjää neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia coli* paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys.

#### Vatsansisäiset infektiot

Tietoja siprofloksasiinin tehosta leikkauksen jälkeisten vatsansisäisten infektioiden hoidossa on vähän saatavilla.

#### Turistiripuli

Siprofloksasiinia valittaessa tulee huomioida relevanttien taudinaiheuttajien siprofloksasiiniresistenssi niissä maissa, joihin matka on suuntautunut.

#### Luuston ja nivelten infektiot

Siprofloksasiinia on käytettävä yhdessä muiden mikrobilääkkeiden kanssa perustuen mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

#### Keuhkopernarutto

Käyttö ihmisillä perustuu *in-vitro* -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon).

#### Pediatriset potilaat

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

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläinten kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1-17 vuotta) turvallisuustiedot osoittivat, että lääkevalmisteeseen liittyväksi epäillyn artropatian (todettu niveliin liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden perusteella) insidenssit päivän +42 kohdalla ovat 7,2 % ja 4,6 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian insidenssit seurannassa 1 vuoden kohdalla olivat vastaavasti 9,0 % ja 5,7 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian esiintyvyyden lisääntymisessä ei ilmennyt tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. Nivelissä ja/tai niitä ympäröivissä kudoksissa mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten vuoksi ennen hoidon aloittamista on suoritettava perusteellinen hyöty/riski-arvio.

#### *Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot*

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria. 1–5-vuotiaiden lasten hoidosta on vain vähän kokemusta.

#### *Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja pyelonefriitti*

Siprofloksasiinin käyttöä virtsatieinfektioiden hoitoon on harkittava, kun muut hoidot eivät sovi potilaalle. Hoitopäätöksen tulee perustua mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 1–17-vuotiaita lapsia ja nuoria.

#### *Muut vaikeat spesifiset infektiot*

Muut vaikeat infektiot virallisten ohjeiden mukaan ja perusteellisen riski-hyötyarvion perusteella, kun muita hoitoja ei voida antaa, tai kun käyttöön vakiintuneet hoidot eivät ole tehonneet ja kun mikrobiologisten tutkimusten tulokset osoittavat, että siprofloksasiinin käyttö on aiheellista.

Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vaikeiden spesifisten infektioiden hoitoon ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, ja kliininen kokemus sen käytöstä on vähäistä. Hoito on siksi annettava varoen tälle potilasryhmälle.

#### Yliherkkyys

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, saattaa esiintyä kerta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8) ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Jos tällaisia reaktioita esiintyy, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja lääketieteellinen hoito aloitettava.

#### Lihakset ja luusto

Siprofloksasiinia ei saa yleensä antaa potilaille, joille on aiemmin ilmaantunut kinolonihoidon liittyviä jännesairauksia tai -oireita. Siprofloksasiinia voidaan kuitenkin määrätä erittäin harvinaisissa tapauksissa myös tällaisille potilaille tiettyjen vaikeiden infektioiden hoitoon vakiintuneen hoidon epäonnistuttua tai bakteeriresistenssin vuoksi, kun päätös perustuu sairauden aiheuttaneen organismin mikrobiologiseen tutkimukseen ja riski-hyötyarvioon, ja mikrobiologiset tulokset osoittavat siprofloksasiinin käytön perustelluksi.

Siprofloksasiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä jännetulehdusta ja jänteen repeämiä (erityisesti akillesjänteen), jotka ovat joskus molemminpuolisia. Näitä oireita saattaa ilmetä jopa ensimmäisten 48 tunnin aikana hoidon aloittamisesta. Tulehduksia ja jänteen repeämiä voi ilmetä jopa useampi kuukausi sen jälkeen, kun siprofloksasiinihoito on lopetettu. Jännesairauksien riski saattaa olla suurempi iäkkäillä potilailla tai samanaikaisesti kortikosteroideja saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

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

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

#### Valoyliherkkyys

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Siprofloksasiinia saavia potilaita

on neuvottava välttämään pitkäaikaista altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai UV-säteilylle hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

### Keskushermosto

Siprofloksasiiniin ja muiden kinolonien tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskynnystä. Epileptisiä sarjakohtauksia on raportoitu esiintyneen. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8). Ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen saattaa esiintyä myös psyykkisiä reaktioita. Masennus tai psykoosi saattaa aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa itsetuhoisia ajatuksia, jotka voivat johtaa itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan. Tällaisessa tapauksessa siprofloksasiinihoito on keskeytettävä.

Siprofloksasiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu polyneuropatiatapauksia (perustuu neurologisiin yksinään tai yhdessä esiintyviin oireisiin, kuten kipuun, kuumoitukseen, aistihäiriöihin tai lihasheikkouteen). Siprofloksasiinihoito on peruuttamattoman tilan kehittymisen välttämiseksi keskeytettävä potilailla, joilla esiintyy neuropaattisia oireita, kuten kipua, kuumoitusta, pistelyä, tunnottomuutta ja/tai heikkoutta (ks. kohta 4.8).

### Sydämen toimintahäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja (mukaan lukien siprofloksasiini) potilaille, joilla on tunnettu riski QT-ajan pidentymiselle. Esimerkiksi:

- potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä
- potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, antipsykootit)
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia)

Naiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät potilaat, 4.5, 4.8 ja 4.9).

### Hypoglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, hypoglykemiaa on useimmiten raportoitu diabetespotilailla, varsinkin iäkkäämmillä potilailla. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seuranta (ks. kohta 4.8).

### Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibiootikoliittiin (henkeä uhkaava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila) ja edellyttää välitöntä hoitoa (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoito on tällöin keskeytettävä heti ja sopiva hoito on aloitettava. Suolen peristaltiikkaa vähentävien lääkkeiden käyttö on tällaisessa tilanteessa vasta-aiheista.

### Munuaiset ja virtsatiet

Siprofloksasiinihoitoon liittyvää kristalluriaa on todettu (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoitoa saavien potilaiden nesteytyksestä on huolehdittava ja virtsan liiallista emäksisyyttä on vältettävä.

### Munuaisten vajaatoiminta

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta. Tämän vuoksi annosta täytyy muuttaa kohdan 4.2 mukaisesti, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, jotta vältetään siprofloksasiinin akkumulaatiosta aiheutuvien haittavaikutusten yleistyminen.

### Maksa ja sappi

Siprofloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksanekroosia ja henkeä uhkaavaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy maksasairauden oireita

(kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummumista, kutinaa ja vatsan arkuutta).

#### Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Siprofloksasiinin on todettu aiheuttavan hemolyyttisiä reaktiota glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilailla, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolyyysin esiintymistä on tarkkailtava.

#### Resistenssi

Siprofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen siprofloksasiinille resistenssiä osoittava bakteeri voidaan mahdollisesti eristää oli sitten kyseessä kliinisesti selvä superinfektio tai ei. Siprofloksasiinihoido saattaa aiheuttaa siprofloksasiinille resistenttien bakteerikantojen valikoitumista. Näin voi käydä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa ja sairaalaperäisten infektioiden yhteydessä ja/tai hoidettaessa *Staphylococcus*- ja *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamia infektiota.

#### Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin ja duloksetiinin) pitoisuutta seerumissa. Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Tällaisia valmisteita samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa käyttävien potilaiden tilaa on siksi seurattava tarkasti yliannostuksen kliinisten oireiden varalta ja tällaisten valmisteiden, esim. teofylliinin, pitoisuus seerumissa saattaa myös olla tarpeen määrittää (ks. kohta 4.5).

#### Metotreksaatti

Siprofloksasiinin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### Yhteisvaikutukset bakteerikokeissa

Siprofloksasiinilla on jonkin verran tehoa *in-vitro* joihinkin mykobakteerilajeihin, ja siksi *Mycobacterium tuberculosis*-kokeista voidaan saada negatiivisia tuloksia mikäli potilas, jolta näyte otetaan, parhaillaan käyttää siprofloksasiinia.

#### Injektiopaikan reaktiot

Siprofloksasiinin suonensisäiseen antoon käytetyissä injektioaikoissa on todettu paikallisia reaktioita. Reaktioita esiintyy tavallista useammin, jos infuusioaika on 30 minuuttia tai vähemmän. Reaktiot voivat olla paikallisia ihoreaktioita, jotka häviävät nopeasti infuusion päätyttyä. Infusioiden käyttö ei ole vasta-aiheista tällaisten reaktioiden jälkeen, paitsi jos reaktio toistuu tai pahenee.

#### Näköhäiriöt

Jos potilaan näkö heikkenee tai ilmenee muita silmäoireita, silmälääkärinä on konsultoitava välittömästi.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

##### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Siprofloksasiinia, kuten muitakin fluorokinoloneja, tulee käyttää varoen, jos potilas käyttää samaan aikaan QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet) (ks. kohta 4.4).

##### Probenesidi

Probenesidi vähentää siprofloksasiinin erittymistä munuaisten kautta. Probenesidin ja siprofloksasiinin samanaikainen käyttö suurentaa seerumin siprofloksasiinipitoisuutta.

##### Siprofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin



### Titsanidiini

Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Terveillä potilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen mukaan seerumin titsanidiinipitoisuus suureni ( $C_{\max}$  -arvo: seitsenkertainen, vaihteluväli: 4–21-kertainen; AUC-arvo: kymmenkertainen, vaihteluväli: 6–24-kertainen), kun sitä käytettiin samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa. Seerumin suurentuneeseen titsanidiinipitoisuuteen liittyy hypotensiivisen ja sedatiivisen vaikutuksen mahdollista voimistumista.

### Metotreksaatti

Siprofloksasiinin samanaikainen käyttö metotreksaatin kanssa saattaa estää metotreksaatin tubulaarista kuljetusta munuaisissa. Tämä saattaa siten suurentaa plasman metotreksaattipitoisuutta ja lisätä metotreksaattiin liittyvien toksisten reaktioiden vaaraa. Näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

### Teofylliini

Siprofloksasiinin ja teofylliinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin teofylliinipitoisuutta. Tämä voi johtaa teofylliinistä aiheutuviin haittavaikutuksiin, jotka voivat olla hyvin harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aikana seerumin teofylliinipitoisuus on tarkistettava ja teofylliiniannosta pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

### Muut ksantiinijohdannaiset

Siprofloksasiinin ja kofeiinin tai pentoksifylliinin (oxpentifylliini) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu näiden ksantiinijohdannaisten pitoisuuden suurenemista seerumissa.

### Fenytoiini

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

### Siklosporiini

Seerumin kreatiinipitoisuuden on todettu lisääntyvän ohimenevästi, kun siprofloksasiinia ja siklosporiinia sisältäviä lääkkeitä on käytetty samaan aikaan. Tämän vuoksi seerumin kreatiinipitoisuuksia tulee seurata tavallista useammin (kahdesti viikossa) samanaikaisen käytön yhteydessä.

### K-vitamiinin antagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa hyytymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida siprofloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa tulisi valvoa tavallista useammin siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistin (esim. varfariinin, asenokumarolin, fenprokumonin tai fluindionin) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

### Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin käyttö samaan aikaan CYP450 1A2 -isoentsyymien voimakkaiden estäjien, kuten fluvoksamiinin, kanssa voi suurentaa duloksetiinin AUC- ja  $C_{\max}$  -arvoja. Vaikka mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinisiä tietoja, vaikutusten oletetaan olevan samanlaisia (ks. kohta 4.4).

### Ropiniroli

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö suurentaa ropinolin  $C_{\max}$  -arvoa noin 60 % ja AUC-arvoa noin 84 %. Ropiniroliin liittyviä haittavaikutuksia on syytä seurata; samoin ropinirolin annostusta on syytä seurata ja tarvittaessa muuttaa samanaikaisen siprofloksasiini-ropiniroli -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Lidokaiini

Terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että käytettäessä samanaikaisesti lidokaiiniä sisältäviä lääkevalmisteita ja siprofloksasiinia, joka on CYP450 1A2 -isoentsyymien kohtalainen estäjä, suoneen annetun lidokaiinin puhdistuma vähenee 22 %. Vaikka lidokaiinihoito on hyvin siedetty hoito, samanaikaisen käytön aikana siprofloksasiinin kanssa voi ilmetä yhteisvaikutuksia ja niihin liittyviä haittavaikutuksia.

### Klotsapiini

Kun klotsapiinia ja siprofloksasiinin 250 mg:n annoksia käytettiin seitsemän päivän ajan samanaikaisesti, seerumin klotsapiinipitoisuus suureni 29 % ja N-desmetyylıklotsapiinipitoisuus suureni 31 %. Klotsapiinin annostusta on siksi seurattava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini-klotsapiini -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Sildenafil

Sildenafilin  $C_{max}$  - ja AUC-arvot surenivat noin kaksinkertaisiksi terveillä vapaaehtoisilla, kun heille annettiin samanaikaisesti 50 mg sildenafilia suun kautta ja 500 mg siprofloksasiinia. Siprofloksasiinia tulee tämän vuoksi käyttää varoen samaan aikaan sildenafilin kanssa, ja lääkettä määrätessä tulee ottaa huomioon riskit ja hyödyt.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus:

Raskauden aikaisesta hoidosta saatavilla olevat tiedot eivät osoita siprofloksasiinin aiheuttavan epämuodostumia tai toksisuutta sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Kinoloneille altistaminen on vaikuttanut nuorten eläinten ja eläinten sikiöiden kypsymättömiin rustoihin. Siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lääke saattaisi vahingoittaa sikiön nivelrustoja (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä siprofloksasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

### Imetys:

Siprofloksasiini erittyy rintamaitoon. Mahdollisen nivelvaurioriskin takia siprofloksasiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Neurologisten vaikutustensa vuoksi siprofloksasiini saattaa vaikuttaa potilaan reaktionopeuteen ja siten heikentää potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Useimmiten havaitut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, oksentelu, transaminaasiarvojen väliaikainen suurentuminen, ihottuma sekä injektio- ja infuusiopaikan reaktiot.

Siprofloksasiinihoidon (suun kautta otettava, laskimoon annettava ja jaksottainen hoito) kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheysanalyysi tehtiin sekä suun kautta otettavan että laskimoon annettavan valmisteen tiedoista.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 100 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>		Mykoottiset superinfektiot	Antibioottihoito on liittyvä koliitti (erittäin harvoin henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)		
<b>Veri ja imukudos</b>		Eosinofilia	Leukopenia, anemia, neutropenia, leukosytoosi, trombotopenia, trombosytomia	Hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia (henkeä uhkaava), luuydin-depressio (henkeä uhkaava)	
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Allergiset reaktiot, allerginen edeema/angioedeema	Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4), seerumitaudin kaltainen reaktio	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Psykomotorinen hyperaktiivisuus /levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio, ahdistusreaktio, epänormaalit unet, depressio, (joka saattaa johtaa itsetuhoisiin ajatuksiin, itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan) (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot	Psykoottiset reaktiot (jotka saattavat johtaa itsetuhoisiin ajatuksiin, itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 100 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunteeton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Hermosto</b>		Päänsärky, heitehuimaus, unihäiriöt, makuu- ja näköhäiriöt	Parestesia ja dysestesia, hypestesia, vapina, epileptiset kohtaukset (mukaan lukien epileptiset sarjakohtaukset, ks. kohta 4.4), kierto- ja kiertokuivaus	Migreeni, koordinaatiohäiriö, kävelyhäiriöt, hajuaistin häiriöt, kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valeskasvaimet (pseudotumor cerebri)	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt (esim. kahtena näkeminen)	Väri- ja näköhäiriöt	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Tinnitus, kuulon menetys/heikentyneet kuulo		
<b>Sydän</b>			Takykardia		Kammiooperäisen rytmihäiriön ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu pääasiassa potilailla, joilla on korkea riski QT-ajan pidentymisestä), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
<b>Verisuonisto</b>			Vasodilataatio, hypotensio, synkopee	Vaskuliitti	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsinat</b>			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, maha- ja alavatsakivut, dyspepsia, ilmavaivat		Pankreatiitti	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 100 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Maksa ja sappi</b>		Transaminaasi-arvojen suurentuminen, bilirubiini-arvojen suurentuminen	Maksan vajaatoiminta, keltaisuus, hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa yksittäistapauksissa) (ks. kohta 4.4)	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma, kutina, urtikaria	Valoherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiät, erythema multiforme, erythema nodosum, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava), Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Muskulo-skeletaalinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu), Artralgia	Lihassärky, Artriitti, Lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashyökkös, Jännetulehdus, Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4), Myasthenia gravis –oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta, Hematuria, Kristalluria (ks. kohta 4.4), Tubulo-interstitiaalinen nefriitti		
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Injektio- ja infuusiopaikan reaktiot (vain suonensisäinen anto)	Astenia, Kuume	Edeema, Hikoilu (hyperhidroosi)		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 100 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunteeton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Tutkimukset</b>		Veren fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (potilailla, jotka käyttävät K-vitamiinin antagonistia)

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyy useammin potilailla, jotka saavat laskimoon annettavaa tai jaksoittaista hoitoa (laskimoon annettava – suun kautta otettava):

Yleiset	Oksentelu, transaminaasiarvojen suurentuminen, ihottuma
Melko harvinaiset	Trombosytopenia, trombosytomia, sekavuus ja desorientaatio, hallusinaatiot, parestesiat ja dysestesia, epileptiset kohtaukset, kiertoahuimaus, näköhäiriöt, kuulon menetys, takykardia, vasodilataatio, hypotensio, ohimenevä maksan vajaatoiminta, keltaisuus, munuaisten vajaatoiminta, edeema
Harvinaiset	Pansytopenia, luuydindepressio, anafylaktinen sokki, psykoottiset reaktiot, migreeni, hajuaistin häiriöt, heikentynyt kuulo, vaskuliitti, pankreatiitti, maksan nekroosi, petekiat, jänteen repeämä

#### Pediatriset potilaat:

Edellä mainitun artropatian esiintyvyys viittaa tuloksiin, jotka on saatu aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa. Lapsilla artropatiaa esiintyy yleisesti (ks. kohta 4.4).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Lievän toksisuuden oireita on todettu 12 gramman yliannostuksen jälkeen. 16 gramman akuutin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Yliannostuksen oireita ovat heitehuimaus, vapina, päänsärky, väsymys, kouristuskohtaukset, hallusinaatiot, sekavuus, mahavaivat, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, kristalluria ja hematuria. Korjautuvaa munuaistoksisuutta on raportoitu.

Tavallisten hätätoimenpiteiden lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Hemodialysissa tai peritoneaaldialysissa eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

Yliannostuksessa tulee antaa oireenmukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-ajan pitenemisen vuoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit; ATC-koodi: J01MA02

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen-suhde

Teho määräytyy ensisijaisesti seerumin siprofloksasiinin enimmäispitoisuuden ( $C_{max}$  -arvon) ja taudinaiheuttajabakteerin MIC-arvon suhteen perusteella sekä AUC- ja MIC-arvojen suhteen perusteella.

#### Resistenssimekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi *in vitro* voi syntyä vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä kliinisen resistenssin luokan monille tai kaikille aktiivisille aineille.

Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista ainetta kohtaan. Kliinisessä käytössä on havaittu yleisesti resistenssin kaikkia mekanismeja *in vitro*. Muiden antibioottien tehoa heikentävät resistenssimekanismit, kuten läpäisyesteet (yleistä, *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin kohdalla) ja effluksimeکانismit saattavat vaikuttaa herkkyyteen siprofloksasiinille.

Qnr-geenin koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

#### Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

Herkät kannat voidaan erottaa kohtalaisesti herkistä kannoista, ja nämä edelleen resistenteistä kannoista, raja-arvojen perusteella:

#### EUCAST-suositukset

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	H ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	H ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Lajeista riippumattomat raja-arvot*	H ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.* -siprofloksasiinin raja-arvot liittyvät suurilla annoksilla annettavaan hoitoon.

\* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa PK/PD-tietojen perusteella. Tällaiset arvot eivät ole sidoksissa lajien MIC-jakaumiin. Niitä käytetään vain sellaisten lajien yhteydessä, joilla ei ole määritetty lajikohtaisia raja-arvoja, mutta ei lajeille, joiden herkkyystestausta ei suositella.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja siksi on hyvä tutustua paikallisiin resistenssitietoihin varsinkin vakavien infektioiden hoidon yhteydessä. Tarvittaessa on myös neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin yleisyys kyseenalaistaa lääkevalmisteen käyttökelpoisuuden joidenkin infektiotyypin hoidossa.

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

<b>YLEISESTI HERKÄT LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i> *
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Muut mikro-organismit</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISET ONGELMALLISET LAJIT</b>
<u>Anaerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus spp.</i> *(2)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup>
<i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> *
<i>Campylobacter spp.</i> <sup>+</sup> *
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterococcus 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>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i>
<u>Muut mikro-organismit</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa. + Resistenssiarvo $\geq 50$ % vähintään yhdessä EU-maassa (\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan (1): Inhaloitujen <i>Bacillus anthracis</i> -itiöiden aiheuttamien infektioiden kokeellisissa eläintutkimuksissa on todettu, että varhain altistuksen jälkeen aloitetut antibiootit ehkäisevät taudin syntyä, jos hoito on riittävän pitkä vähentämään itiöiden määrää infektoiduneissa organismeissa. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruttoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun siprofloksasiinia annettiin infuusiona laskimon kautta, keskimääräiset maksimipitoisuudet seerumissa saavutettiin infuusion lopussa. Siprofloksasiinin farmakokinetiikka on suoraviivaista, kun laskimoon annettu infuusio oli enintään 400 mg.

Kahdesti tai kolmesti päivässä annetun infuusioannoksen farmakokineettisten parametrien vertailussa ei havaittu merkkejä siprofloksasiinin tai sen metaboliittien kertymisestä elimistöön.

Kun 12 tunnin aikana annettiin 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona tai 250 mg:n oraalinen siprofloksasiiniannos, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät alueet ovat lähes identtiset.

12 tunnin välein annettu 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona oli biologisesti samanarvoinen pitoisuus-aikakäyrän suhteen kuin 12 tunnin välein annettu 500 mg:n oraalinen annos.

Laskimoon annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona johti samanlaiseen huippupitoisuuteen kuin 750 mg:n oraalinen annos.

Laskimoon annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona 8 tunnin välein on pitoisuus-aikakäyrän suhteen samanlainen kuin 12 tunnin välien annettu 750 mg:n oraalinen annos.

### Jakautuminen

Siprofloksasiinin sitoutuminen proteiiniin on vähäistä (20–30 %). Siprofloksasiinia esiintyy plasmassa pääosin ionisoitumattomassa muodossa, ja sillä on vakaan tilan jakautumistilavuus: 2–3 l/painokilo. Useissa kudoksissa, kuten keuhkoissa (epiteelimesteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsaateissa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

### Biotransformaatio

Neljä metaboliittia on havaittu pieninä pitoisuuksina: desetyleenisiprofloksasiini ( $M_1$ ), sulfosiprofloksasiini ( $M_2$ ), oksosiprofloksasiini ( $M_3$ ) ja formyylisiprofloksasiini ( $M_4$ ). Metaboliiteilla oli antimikrobista vaikutusta kokeissa *in vitro*, mutta vähemmän kuin kanta-aineella.

Siprofloksasiinin tiedetään estävän CYP450 1A2 -isoentsyymejä kohtalaisesti.

### Eliminaatio

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena sekä munuaisten kautta että jonkin verran myös ulosteen mukana.

Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)		
	Suonensisäinen anto	
	Virtsa	Uloste
Siprofloksasiini	61,5	15,2
Metaboliitit ( $M_1$ – $M_4$ )	9,5	2,6

Munuaispuhdistuma on 180–300 ml/kg/h ja kokonaispuhdistuma 480–600 ml/kg/h. Siprofloksasiini erittyy sekä glomerulussuodatuksen että tubulaarisen erittymisen kautta. Munuaisten toiminnan vaikea-asteinen heikentyminen pidentää siprofloksasiinin puoliintumisaikojaa jopa 12 tuntiin saakka.

Loput siprofloksasiinista eliminoituu pääasiassa aktiivisen transintestinaalisen sekreetin sekä myös metabolisaation kautta. 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen sapen kautta. Sappinesteen siprofloksasiinipitoisuus on korkea.

### Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on käytettävissä vain vähän.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa  $C_{max}$ - ja AUC-arvot eivät olleet ikäsidonniaisia (yli vuoden ikäisillä). Huomattavaa  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen suurentumista useilla annoksilla (10 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu.

Kymmenellä vaikeaa sepsistä sairastavalla lapsella  $C_{max}$ -arvo oli 6,1 mg/l (vaihteluväli 4,6–8,3 mg/l) alle yhden vuoden ikäisillä ja 7,2 mg/l (vaihteluväli 4,7–11,8 mg/l) 1–5-vuotiailla, kun siprofloksasiinia oli annettu suonensisäisesti tunnin ajan 10 mg/kg:n annoksina. AUC-arvot olivat samoissa ikäryhmissä 14,7\*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg\*h/l) ja 16,5\*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8

mg\*h/l).

Nämä arvot ovat aikuispotilailla raportoitujen hoitoannosten mukaisia. Erityyppisiä infektioita sairastavien lasten farmakokineettisen analyysin perusteella oletettu puoliintumisaika lapsilla on noin 4–5 tuntia ja oraalisuspension biologisen hyötyosuuden vaihteluväli on 50–80 %.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Siprofloksasiini on useiden muiden kinolonien tavoin fototoksinen eläimille kliinisesti relevanteilla altistuksilla. Fotomutagenisuus-/fotokarsinogeenisuustiedot viittaavat siprofloksasiinin vähäiseen fotomutagenisuuteen tai fototuumorigeenisuuteen *in vitro* sekä eläinkokeissa. Tämä vaikutus on vastaava kuin muiden gyraasin estäjien vaikutus

#### Artikulaarinen siedettävyys

Siprofloksasiinin on muiden gyraasi-inhibiittorien tavoin todettu vahingoittavan kasvuvaiheessa olevien eläimien suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasitusta. Täyskasvuisilla eläimillä (rotilla, koirilla) tehdyissä tutkimuksissa ei ole löydetty merkkejä rustovaurioista. Siprofloksasiini aiheutti nuorilla beagle-koirilla tehdyssä tutkimuksessa vaikeita nivelmuutoksia kahden viikon ajan annettujen hoitoannosten jälkeen. Muutokset olivat havaittavissa vielä viiden kuukauden kuluttua.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti  
Maitohappo 50 %  
Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Kloorivetyhappo pH:n säätöön

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6. mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

Jos toisten infuusionesteiden/lääkkeiden yhteensopivuutta ei ole vahvistettu, infuusioneste on aina annettava erillään muista valmisteista. Yhteensopimattomuuden silmin havaittavia merkkejä ovat saostuminen, samentuminen ja värimuutokset.

Yhteensopimattomuutta esiintyy kaikkien sellaisten infuusioliuosten/lääkkeiden kanssa, jotka eivät ole kemiallisesti tai fysikaalisesti stabiileja infuusionesteen pH:ssa (esim. penisilliinit, hepariiniliuokset), ja varsinkin yhdessä nesteiden kanssa, joiden pH on säädetty emäksiseksi (siprofloksasiiniliuosten pH on: 3,9–4,5).

### 6.3 Kesto aika

100 mg/50 ml:	18 kuukautta
200 mg/100 ml:	24 kuukautta
400 mg/200 ml:	24 kuukautta

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alumiinifolioisessa alkuperäispakkauksessa käyttöön asti. Herkkä valolle ja haihtumiselle. Infuusioneste on käytettävä heti avaamisen jälkeen.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ciprfloxacin Hospira infuusioneste on saatavilla läpinäkyvissä infuusiopusseissa (PVC tai polyolefiini), joissa on 50 ml, 100 ml tai 200 ml steriiliä 2 mg/ml siprofloksasiiniliuosta. Pusseissa on ulkopakkaus, joka on kaksinkertaista metallisoitua polyetylenitereftalaattia.

Pakkauskoot:

5 x 50 ml, 10 x 50 ml, 50 x 50 ml

5 x 100 ml, 10 x 100 ml, 50 x 100 ml

5 x 200 ml, 10 x 200 ml, 20 x 200 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Siprofloksasiini-infuusioneste tulee antaa sellaisenaan, sitä ei tule sekoittaa muiden aineiden tai infuusionesteiden kanssa. Siprofloksasiini-infuusioneste on havaittu olevan yhteensopiva 0,9 % natriumkloridi-, Ringer-, 5 % ja 10 % glukoosi- ja 10 % fruktoosi-infuusionesteiden kanssa infusoitaessa rinnakkain. Jos yhteensopivuutta ei ole osoitettu, tulisi infuusioneste aina antaa sellaisenaan.

Jos siprofloksasiini-infuusioliuoksia sekoitetaan yhteensopivien infuusioliuoksien kanssa, ne on annettava pian sekoittamisen jälkeen mikrobien välttämiseksi ja valoherkkyyden vuoksi.

Ainoastaan kertakäyttöön.

Viileässä lämpötilassa voi esiintyä saostumista, mikä häviää huoneenlämpötilassa (15 °C – 25 °C).

Liuos pitää tarkistaa ulkoisesti partikkeleiden ja värin muuttumisen varalta ennen annostelua. Vain kirkasta ja väritöntä tai heikosti kellertävää liuosta tulee käyttää.

**Käyttämätön liuos ja pussit on hävitettävä asianmukaisesti paikallisten vaatimusten mukaisesti.**

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hospira UK Limited  
Queensway  
Royal Leamington Spa  
Warwickshire  
CV31 3 RW  
Iso-Britannia

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

21114

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.4.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.8.2014