

## VALMISTEYHTEEN VETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciproxin 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg siprofloksasiinia siprofloksasiinihydrokloridina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Pitkulainen, melkein valkoinen tai hieman kellertävä tabletti.

Tabletin toisella puolella on merkinnät 'CIP jakoura 500' ja kääntöpuolella 'BAYER'.

Tabletti voidaan puolittaa kahteen yhtä suureen annokseen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Lisäksi on otettava huomioon antibakteeristen lääkevalmisteiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

#### Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
  - keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe
  - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
  - pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
- Sukupuolielinten infektiot
  - gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti, kun aiheuttaja on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeri
  - lisäkives-kivistulehdus, mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset

- sisäsynnyttulehdus, mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- 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.

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

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

Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
	Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus	2 x 750 mg	28 vrk – 3 kk
Virtsatieinfektiot (ks. Kohta 4.4)	Komplisoitumaton kystiitti	2 x 250 mg – 2 x 500 mg	3 vrk
		Premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n yksittäisannosta	
	Komplisoitunut kystiitti, komplisoitumaton pyelonefriitti	2 x 500 mg	7 vrk
	Komplisoitunut pyelonefriitti	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 10 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Eturauhastulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	2–4 viikkoa (akuutti) – 4-6 viikkoa (krooninen)
Sukupuolielinten infektiot	Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti	500 mg yksittäisannoksena	1 vrk (yksittäisannos)
	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 14 vrk
Maha-suolikanavan infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp. -bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, turistiripulin empirinen hoito	2 x 500 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerien 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	3 vrk
	Lavantauti	2 x 500 mg	7 vrk
	Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	5–14 vrk
Iho- ja pehmytkudosinfektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
Luuston ja nivelten infektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	enint. 3 kk

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta. Siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa.
<i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito	500 mg yksittäis-annoksena	1 vrk (yksittäisannos)
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito henkilöillä, joille lääke voidaan annostella suun kautta silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.	2 x 500 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu

#### Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Kystinen fibroosi	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja pyelonefriitti	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–21 vrk
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito henkilöillä, joille lääke voidaan annostella suun kautta silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 500 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	Infektion tyypin mukaan

#### Iäkkäät potilaat

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

## Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

<b>Kreatiniinipuhdistuma</b> <b>[ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Seerumin kreatiniini</b> <b>[μmol/l]</b>	<b>Oraalinen annos</b> <b>[mg]</b>
> 60	< 124	Ks. tavallinen annostus
30–60	124–168	250–500 mg 12 tunnin välein
< 30	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein (dialyysin jälkeen)
Peritoneaalidialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole tutkittu.

### Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta nesteen kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikuttavan aineen imeytyminen nopeutuu, jos tabletti otetaan tyhjiin vatsaan. Siprofloksasiini-tabletteja ei saa ottaa maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien hedelmämehujen (esim. appelsiinimehun, johon on lisätty kalsiumia) kanssa (ks. kohta 4.5).

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai 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 vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa on käytettävä siprofloksasiinin lisäksi muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Streptokokin (mukaan lukien *Streptococcus pneumoniae*) aiheuttamat infektiot

Siprofloksasiinia ei suositella streptokokki-infektioiden hoitoon, sillä teho ei ole riittävä.

Sukupuolielinten infektiot

Gonokokin aiheuttama uretriitti, servisiitti, lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus voivat olla fluorokinoloneille resistenttien *Neisseria gonorrhoeae* -isolaattien aiheuttamia.

Tämän vuoksi siprofloksasiinia tulee käyttää gonokokin aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa vain, jos on voitu sulkea pois siprofloksasiinille resistentti *Neisseria gonorrhoeae*.

Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa tulisi siprofloksasiinin käyttöä harkita vain yhdessä toisen antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois paikallisten esiintyvyytietojen perusteella. Jos tulehdus ei lievene 3 vuorokauden jälkeen hoidon aloittamisesta, hoidon vaihtamista tulisi harkita.

### Virtsatieinfektiot

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

Siprofloksasiinin kerta-annoksella, jota voidaan käyttää komplisoitumattomassa kystiitissä premenopausaalisille naisille, oletetaan olevan heikompi teho kuin pitkäkestoisemmalla hoidolla. Tämä on otettava huomioon etenkin silloin kun *Escherichia coli* resistenssin kinoloneja vastaan tiedetään olevan lisääntymässä.

### Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektioista on vähän saatavilla.

### Turistiripuli

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

### Luuston ja nivelten infektiot

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

### Keuhkopernarutto

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

### Pediatriset potilaat

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

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittavat, että lääkevalmisteeseen liittyväksi epäillyn artropatian (todettu niveliin liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden perusteella) insidenssit päivän +42 kohdalla ovat 7,2 % ja 4,6 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian insidenssit seurannassa 1 vuoden kohdalla olivat vastaavasti 9,0 % ja 5,7 %. Lääkevalmisteeseen 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 (ks. kohta 4.8).

### *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 virtsatieinfektioden hoitoon on harkittava, kun muut hoidot eivät sovi potilaalle. Hoitopäätöksen tulee perustua mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin. Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 1–17-vuotiaita lapsia ja nuoria.

### *Muut vaikeat spesifiset infektiot*

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

Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vaikeiden spesifisten infektioiden hoitoon ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, ja kliininen kokemus sen käytöstä on vähäistä. Hoitoa 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).

#### Aortan aneurysma ja dissekaatio

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä.

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasun arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

#### Näköhäiriöt

Jos potilaan näkö heikkenee tai potilaalla esiintyy mitään silmäoireita, silmälääkäriin on otettava välittömästi yhteyttä.

#### 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

Siprofloksasiinin 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 reaktiota. 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

(alustava diagnoosi, joka perustuu neurologisiin yksinään tai yhdessä esiintyviin oireisiin, kuten kipuun, kuumeitukseen, aistihäiriöihin tai lihasheikkouteen). Siprofloksasiinihoito on peruuttamattoman tilan kehittymisen välttämiseksi keskeytettävä potilailla, joilla esiintyy neuropaattisia oireita, kuten kipua, kuumeitusta, pistelyä, tunnottomuutta ja/tai heikkoutta (ks. kohta 4.8).

#### Sydämen toimintahäiriöt

Siprofloksasiinia ja muita fluorokinoloneja on käytettävä varoen, jos potilaalla tiedetään olevan QT-ajan pidentymiseen liittyviä riskitekijöitä. Tällaisia ovat esimerkiksi

- synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä
- QT-aikaa pidentävien lääkkeiden samanaikainen käyttö (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet)
- korjaamaton elektrolyyttien epätasapaino (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Iäkkäät potilaat ja naiset saattavat olla herkempiä QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden vaikutuksille. Tämän vuoksi siprofloksasiinia ja muita fluorokinoloneja tulee käyttää varoen näissä potilasryhmissä.

(Ks. kohta 4.2 Iäkkäät potilaat, kohta 4.5, kohta 4.8, kohta 4.9).

#### Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten iäkkäillä diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seuranta.

#### 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 reaktioita glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilailla ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolysin esiintymistä on tarkkailtava.



### Resistenssi

Siprofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen siprofloksasiinille resistenssiä osoittava bakteeri voidaan mahdollisesti eristää oli sitten kyseessä kliinisesti selvä superinfektio tai ei. Siprofloksiinihoito 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, duloksetiinin, agomelatiinin) pitoisuutta seerumissa. 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). Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

### Metotreksaatti

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

### Yhteisvaikutukset bakteerikokeissa

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

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

### Muiden 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).

#### Kelaatiokompleksin muodostuminen

Siprofloksasiinin imeytyminen voi heikentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti siprofloksasiinin (oraalisen) kanssa multivalenttisia kationia sisältäviä lääkkeitä ja kivennäisainelisiä (esim. kalsiumia, magnesiumia, alumiinia tai rautaa), polymeerisiä fosfaatinsojia (esim. sevelameeria tai lantaanikarbonaattia), sukralfaattia tai antasideja ja voimakkaasti puskuroituja lääkkeitä (esim. didanosiiintabletteja), jotka sisältävät magnesiumia, alumiinia tai kalsiumia. Siksi siprofloksasiini on otettava 1–2 tuntia ennen tällaisia valmisteita tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen. Tämä rajoitus ei koske antasideja, jotka kuuluvat H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajien luokkaan.

#### Ruoka ja maitotuotteet

Normaaliin ateriaan sisältyvä kalsium ei vaikuta merkittävästi valmisteiden imeytymiseen. Maitotuotteiden ja kivennäisainelisiä sisältävien juomien (esim. maidon, jogurtin tai kalsiumia sisältävän appelsiinimehun) ja siprofloksasiinin samanaikaista nauttimista on kuitenkin vältettävä, sillä tällaiset tuotteet saattavat heikentää siprofloksasiinin imeytymistä.

#### Probenesidi

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

#### Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä, joten huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tavallista nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole todettu.

### Omepratsoli

Siprofloksasiinin ja omepratsolia sisältävien lääkkeiden samanaikainen käyttö pienentää hieman siprofloksasiinin  $C_{\max}$ - ja AUC-arvoja.

### 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. Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

#### 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.

#### Siklosporini

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 keskevoimakas 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 lidokaiinia sisältäviä lääkevalmisteita ja siprofloksasiinia, joka on CYP450 1A2 -isoentsyymin 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-desmetyyliklotsapiinipitoisuus suureni 31 %. Klotsapiinin annostusta on siksi seurattava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini-klotsapiini -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Sildenafilii

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

#### Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että fluvoksamiini (voimakas CYP450 1A2- isoentsyymin estäjä) estää merkittävästi agomelatiinin metaboliaa aiheuttaen agomelatiinialtistuksen kasvun 60-kertaiseksi. Vaikka kliinistä tietoa mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin (kohtalainen CYP450 1A2- isoentsyymin estäjä) kanssa ei ole saatavilla, samanaikaisen käytön jälkeen samankaltaisia vaikutuksia on odotettavissa (ks. ”Sytokromi P450” kohdassa 4.4).

#### Tsolpideemi

Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa voi aiheuttaa tsolpideemipitoisuuden kasvua veressä. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

### **4.6 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).

Siprofloksasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

#### Imetys

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja ripuli, joita esiintyy alle 3 %:lla potilaista.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Infektiot</b>		Mykoottiset superinfektiot			
<b>Veri ja imukudos</b>		Eosinofilia	Leukopenia Anemia Neutropenia Leukosytoosi Trombosytopenia Trombosytemia	Hemolyyttinen anemia Agranulosytoosi Pansytopenia (henkeä uhkaava) Luuydindepressio (henkeä uhkaava)	
<b>Immuunijärjestelmä</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)		Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
<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)	Mania mukaan lukien hypomania

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Hermosto</b>		Päänsärky Huimaus Unihäiriöt Makuaistin häiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Epileptiset kohtaukset (mukaan lukien epileptiset sarjakohtaukset; ks. kohta 4.4) Huimaus	Migreeni Koordinaatiohäiriöt Kävelyhäiriöt Hajuaistin häiriöt Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valekasvain (pseudotumor cerebri)	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät</b>			Näköhäiriöt (esim. kahtena näkeminen)	Värihäiriöt	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Tinnitus Kuulon menetys / heikentynyt kuulo		
<b>Sydän</b>			Takykardia		Ventrikulaarinen arytmia ja kääntyvien kärkien takykardia (lähinnä potilailla, joilla on QT-ajan pitenemiseen liittyviä riskitekijöitä), pidentynyt QT-aika EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
<b>Verisuonisto</b>			Vasodilataatio Hypotensio Synkoopia	Vaskuliitti	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja alavatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	Antibioottihoidon liittyvä koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Maksa ja sappi</b>		Transaminaasiarvojen suurentuminen Bilirubiiniarvojen 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)	Petekiat Erytema multiforme Erytema nodosum Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Muskuloskeletaalinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu) Artralgia	Lihassärky Artriitti Lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashyökkös Jännetulehdus Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4) Myastenia gravis-oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta Hematuria Kristalluria (ks. kohta 4.4) Tubulointerstiaalinen nefriitti		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Astenia Kuume	Edeema Hikoilu (hyperhidroosi)		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Tutkimukset</b>		Veren fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suuremminen (potilailla, jotka käyttävät K-vitamiinin antagonistia)

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostuksen oireita ovat huimaus, vapina, päänsärky, väsymys, epileptiset kohtaukset, hallusinaatiot, sekavuus, epämiellyttävä tunne mahassa, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, kristalluria ja hematuria. Korjautuvaa munuaistoksisuutta on raportoitu.

Tavallisten hätätoimenpiteiden, kuten mahalaukun tyhjentämisen ja sen jälkeen annetun aktiivihien, lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat periaatteessa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostuksen yhteydessä.

Hemodialyysissa tai peritoneaalidialyysissa eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

Yliannostustapauksessa tulee aloittaa oireidenmukainen hoito. EKG tulee ottaa QT-ajan mahdollisen pidentymisen vuoksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02

### Vaikutustapa

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.

### Resistenssin mekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi *in-vitro* voi syntyä vaihteellisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välillä syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä kliiniseen resistenssiin luokan monille tai kaikille aktiivisille aineille. Lämpisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista ainetta kohtaan. Kliinisessä käytössä on havaittu yleisesti resistenssin kaikkia mekanismeja *in-vitro*. Muiden antibioottien tehoa heikentävät resistenssimekanismit, kuten läpäisyesteet (yleistä *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin kohdalla) ja effluksimeکانismit saattavat vaikuttaa herkkyyteen siprofloksasiinille.

Qnr-geenien koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

### Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

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

### EUCAST-suositukset

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$H \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$H \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$H \leq 0,125 \text{ mg/L}$	$R > 0,125 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Lajista riippumattomat raja-arvot*	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1 *Staphylococcus spp.* - siprofloksasiinin raja-arvot liittyvät suurilla annoksilla annettavaan hoitoon.

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



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

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

<b>YLEENSÄ HERKÄT LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>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 MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <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>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 infektoituneessa organismissa. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisilliinille resistentti <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 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta kerta-annoksina annettujen 250, 500 ja 750 mg:n siprofloksasiinitablettien sisältämä siprofloksasiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa ohutsuoilesta. Huippupitoisuudet saavutetaan seerumissa 1–2 tunnin kuluttua.

Kerta-annosten 100–750 mg jälkeen seerumin huippupitoisuudet ( $C_{max}$ -arvot) olivat 0,56–3,7 mg/l. Seerumipitoisuus suurenee suhteessa annokseen 1000 mg:n annokseen saakka.

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70–80 %.

12 tunnin välein suun kautta annettulla 500 mg:n siprofloksasiiniannoksella saavutetun seerumipitoisuuden käyrän alle jäävä alue (AUC) vastaa 12 tunnin välein 60 minuutin aikana laskimoon annetun 400 mg:n annoksen arvoa.

### Jakautuminen

Siprofloksasiinin sitoutuminen proteiiniin on vähäistä (20–30 %). Siprofloksasiinia esiintyy plasmassa pääosin ionisoitumattomassa muodossa, ja sillä on laaja vakaan tilan jakautumistilavuus: 2-3 l/painokilo. Useissa kudoksissa, kuten keuhkoissa (epiteelinsteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantaridiinia 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 CYP 450 1A2 -isoentsyymejä kohtalaisesti.

### Eliminaatio

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena sekä munuaisten kautta että jonkin verran myös ulosteen mukana. Seerumin eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 4 - 7 tuntia henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

<b>Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)</b>		
	<b>Anto suun kautta</b>	
	<b>Virtsa</b>	<b>Uloste</b>
Siprofloksasiini	44,7	25,0
Metaboliitit (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

### Lapsipotilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on käytettävissä vain vähän.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot eivät olleet ikäsidonniaisia (yli vuoden ikäisillä). Huomattavaa C<sub>max</sub>- ja AUC-arvojen suurentumista useilla annoksilla (10 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu.

Kymmenellä vaikeaa sepsistä sairastavalla lapsella C<sub>max</sub>-arvo oli 6,1 mg/l (vaihteluväli 4,6–8,3 mg/l) alle yhden vuoden ikäisillä ja 7,2 mg/l (vaihteluväli 4,7–11,8 mg/l) 1–5-vuotiailla, kun siprofloksasiinia oli annettu suonensisäisesti tunnin ajan 10 mg/kg:n annoksina. AUC-arvot olivat samoissa ikäryhmissä 17,4 mg\*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg\*h/l) ja 16,5 mg\*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8 mg\*h/l).

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

### Artikulaarinen siedettävyys

Siprofloksasiinin on muiden gyraasi-inhibiittorien tavoin todettu vahingoittavan kasvuvaiheessa olevien eläimien suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen

mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasiitusta. Täysikasvuisilla 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**

#### Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Makrogoli 4000  
Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yhtä seuraavista primääripakkausmateriaaleista käytetään:

Läpinäkyvä väritön tai valkoinen läpikuultamaton PVC/PVDC/Alumiini -läpipainopakkaus.  
Läpinäkyvä väritön tai valkoinen läpikuultamaton PP/Alumiini -läpipainopakkaus.  
Alumiini/Alumiini -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot : 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10129

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.10.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.01.2019