

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Villerton 2 mg/ml infuusioneste, liuos.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Siprofloksasiinilaktaatti 2,544 mg/ml vastaten 2 mg/ml siprofloksasiinia.

Apuaine: Glukoosimonohydraatti 55 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Villerton infuusioneste, liuos on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava saatavilla oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

#### Aikuiset

- Gramnegatiivisen bakteerin aiheuttamat alempien hengitysteiden infektiot:
  - kroonisen keuhkohtaumataudin pahenemiset (*Käyttöaiheessa kroonisen keuhkohtaumataudin pahenemiset Ciprofloxacin Villerton infuusioneste, liuos - valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista*).
  - keuhkon ja keuhkoputken infektiot kystisessä fibroosissa tai keuhkoputken laajentumassa
  - avohoitokeuhkokuume
- Krooninen märkivä välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutit pahenemiset, etenkin jos ne ovat gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamia
- Akuutti pyelonefriitti
- Komplisoituneet virtsatietulehdukset
- Bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- Epididymo-orkiitti mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Sisäsynnytintulehdus mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset kun tiedetään tai epäillään, että edellä mainitut sukupuolielinten infektiot ovat *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamia on erityisen tärkeää hankkia paikallista tietoa vallitsevasta siprofloksasiiniresistenssilanteesta ja vahvistaa herkkyys laboratoriotestien avulla.
- Maha-suolikanavan infektiot (esim. matkailijan ripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisen bakteerin aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot

- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luu- ja nivelinfektiot
- Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi
- Infektioiden ennaltaehkäisy neutropeenisilla potilailla
- inhalaatiopernarutto (altistumisen jälkeinen ennaltaehkäisy ja hoito).

#### Lapset ja nuoret

- *Pseudomonas aeruginosa*n aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti
- Inhalaatiopernarutto (altistumisen jälkeinen ennaltaehkäisy ja hoito).

Siprofloksasiinia voidaan myös käyttää vakavien infektioiden hoitoon lapsilla ja nuorilla, kun sitä pidetään välttämättömänä.

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta kystisen fibroosin ja/tai vakavien infektioiden hoidosta lapsilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

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.

Laskimonsisäisen aloitushoidon jälkeen voidaan siirtyä oraaliseen hoitoon tablettien tai suspension muodossa, jos se on lääkärin mielestä aiheellista. Oraaliseen hoitoon on siirryttävä mahdollisimman pian laskimonsisäisen hoidon jälkeen.

Vakavissa 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 muuta sopivaa samanaikaista antibioottihoitoa.

Tiettyjen infektioiden (esim. sisäsynnyttimien tulehdukset, vatsansisäiset infektiot, neutropeenisten potilaiden infektiot sekä luu- ja nivelinfektiot) hoito saattaa edellyttää muuta sopivaa samanaikaista antibioottihoitoa taudinaiheuttajista riippuen.

#### Aikuiset

| Käyttöaiheet | Vuorokausiannos (mg) | Hoidon kokonaiskesto (johonsisältyä siirtyminen oraaliseen hoitoon mahdollisimman pian) |
|--------------|----------------------|---|
|              |                      |   |

|  |   |                                       |   |
|--|---|---------------------------------------|---|
| Alempien hengitysteiden infektiot  |   | 2 x 400 mg – 3 x 400 mg               | 7–14 vrk  |
| Ylempien hengitysteiden infektiot  | Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen   | 2 x 400 mg – 3 x 400 mg               | 7–14 vrk  |
|  | Krooninen märkivä välikorvatulehdus<br>Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus   | 2 x 400 mg – 3 x 400 mg<br>3 x 400 mg | 7–14 vrk<br>28 vrk–3 kk   |
| Virtsatieinfektiot   | 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   | Epididymo-orkiitti ja sisäsynnyttimien tulehdukset  | 2 x 400 mg – 3 x 400 mg               | Vähintään 14 vrk  |
| Maha-suolikanavan infektiot ja vatsansisäiset infektiot  | Bakteerien, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp., mutta ei <i>Shigella dysenteriae</i> -tyyppi 1, aiheuttama ripuli, ja matkailijan ripulin empirinen hoito | 2 x 400 mg                            | 1 vrk   |
|  | <i>Shigella dysenteriae</i> -tyypin 1 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  |
| Luu- ja nivelinfektiot   |   | 2 x 400 mg – 3 x 400 mg               | enint. 3 kk   |
| Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi tai ennaltaehkäisy potilaiden infektioiden Neutropeenisten Siprofloksasiinia on annettava yhdessä muun sopivan antibiootin kanssa virallisten ohjeiden mukaisesti |   | 2 x 400 mg – 3 x 400 mg               | Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa                            |
| Altistumisen jälkeinen inhalaatiopernaruton ennaltaehkäisy ja hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Lääkkeen anto 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      |

### Lapset ja nuoret

| Käyttöaiheet   | Vuorokausiannos (mg)  | Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy siirtyminen oraaliseen hoitoon mahdollisimman pian) |
|--|---|--|
| Kystinen fibroosi  | 3 x 10 mg/painokilo,  | 10–14 vrk  |
| Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti   | 3 x 6 mg/painokilo – 3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg  | 10–21 vrk  |
| Altistumisen jälkeinen inhalaatiopernaruton ennaltaehkäisy ja hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille.<br>Lääkkeen anto 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 vakavat infektiot   | 3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg                       | Infektion tyyppin mukaan   |

### Iäkkäät potilaat

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

### Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Suosittelut aloitus- ja ylläpitoannokset potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> ) | Seerumin kreatiniini (µmol/l) | Oraalinen annos (mg)                          |
|--|-------------------------------|---|
| >60  | <124                          | Ks. tavanomainen annostus                     |
| 30–60  | 124 to 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                   |

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Annostusta lapsille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt ei ole tutkittu.

### Antotapa

Ciprofloxacin Villerton -infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antoa. Jos liuos on sameaa, sitä ei saa käyttää.

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

Aikuisilla potilailla infuusion kesto on 60 minuuttia, kun Ciprofloxacin Villerton -annos on 400 mg, ja 30 minuuttia, kun annos on 200 mg. Hidas infuusio suureen laskimoon helpottaa hoitoa potilaan kannalta ja vähentää laskimoärsytyksen riskiä.

Infuusioliuoksen voi infusoida suoraan tai muihin yhteensopiviin infuusioliuoksiin sekoitettuna (ks. kohta 6.2).

### 4.3 Vasta-aiheet

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Siprofloksasiini-lääkeaineen käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito siprofloksasiini-lääkeaineella voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riski-arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

#### Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffiensi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänlappäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänlappäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aneurysman ja dissekaation että sydänlappävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti). tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluartriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

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

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

#### Vakavat infektiot sekä grampositiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiini monoterapiana ei sovellu vakavien infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa siprofloksasiinia on annettava yhdessä muiden sopivien antibioottien kanssa.

#### Streptokokin (mukaan lukien *Streptococcus pneumoniae*) aiheuttamat infektiot

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

#### Sukupuolielinten infektiot

Epididymo-orkiitti ja sisäsynnyttimien tulehdukset voivat olla fluorokinolonille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamia. Siprofloksasiinia on annettava yhdessä muun sopivan antibiootin kanssa ellei siprofloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois.

Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

#### Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektioista on vähän.

#### Matkailijan ripuli

Siprofloksasiinia valittaessa on huomioitava informaatio relevanttien taudinaiheuttajien siprofloksasiiniresistenssistä maissa, joissa on matkustettu.

#### Luu- ja nivelinfektiot

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

#### Inhalaatiopernarutto

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 documents -aineistoon).

#### Pediatriset potilaat

Siprofloksasiinia tulee käyttää lasten ja nuorten hoitoon saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukaan. Siprofloksasiinihoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta kystisen fibroosin ja/tai vakavien infektioiden hoidosta lapsilla ja nuorilla.

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 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 vakavat spesifiset infektiot

Muut vakavat infektiot virallisen ohjeistuksen mukaisesti huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen, kun muita hoitoja ei voi käyttää tai kun tavanomainen hoito on epäonnistunut ja kun mikrobiologinen dokumentaatio tukee siprofloksasiinin käyttöä. Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vakavien 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 vakavien 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.

Siprofloksasiinia on käytettävä varoen myastenia gravis -potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.8).

#### Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemmipuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteiden saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa siprofloksasiini hoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

#### 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

Kinolonien tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskyvyn. Epileptisiä sarjakohtauksia (*status epilepticus*) on raportoitu. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8). Jo ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen saattaa myös esiintyä psyykkisiä reaktioita. Masennus tai psykoosi saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa itsetuhokäyttäytymistä ja johtaa itsemurhayrityksiin tai itsemurhaan. Siprofloksasiinihoito on tällöin keskeytettävä.

#### Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestasioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Siprofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

#### Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten 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 seurainta.

### 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.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Koska siprofloksasiini erittyy suuressa määrin muuttumattomana munuaisten kautta, annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, jotta siprofloksasiinin kertymisestä johtuvat haittavaikutukset eivät lisääntyisi.

### Maksa ja sappi

Siprofloksasiini -hoidon 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 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. Siprofloksasiinihoito saattaa aiheuttaa siprofloksasiinille resistenttien bakteerikantojen valikoitumista. Näin voi käydä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa ja sairaalaperäisten infektioiden yhteydessä ja/tai hoidettaessa *Staphylococcus*- ja *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamia infektoita.

### 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, **agomelatiinin**) 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.

### Injektiokohdan reaktiot

Paikallisia reaktioita on raportoitu siprofloksasiinin laskimonsisäisen annon jälkeen. Tällaisia



reaktioita esiintyy yleisemmin, kun infuusio kestää 30 minuuttia tai vähemmän. Nämä voivat ilmetä paikallisina ihoreaktioina, jotka häviävät nopeasti, kun infuusio on lopetettu. Laskimoinfuusion antaminen jatkossa ei ole vasta-aiheista, paitsi jos reaktio toistuu tai pahenee.

### Sydän

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia, potilaille, joiden QT-ajan pitenemisriski on tunnettu, 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, psykoosilääkkeet)
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- iäkkäille potilaille
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia)

(Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät, 4.5, 4.8 ja 4.9).

### Näköhäiriöt

Jos näkö huonontuu tai silmissä koetaan vaikutuksia, tulisi kääntyä välittömästi silmälääkärin puoleen.

### Glukoosirasitus

Ciprofloxacini sisältää 55 mg/ml glukoosimonohydraattia. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on sokeritauti.

### Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä.

Siprofloksasiini-lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

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

### Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin:

#### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Siprofloksasiinia, kuten muitakin fluorokinoloneja, on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (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.

#### Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä ja tämän takia siprofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen tällä ei havaittu olevan vaikutusta.

#### Omepratsoli

Samanaikainen siprofloksasiinia ja omepratsolia sisältävien valmisteiden käyttö aiheuttaa siprofloksasiinin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvon lievää pienenemistä.

## **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.

### Siklosporiini

Yksittäisten raporttien mukaan siprofloksasiinin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa siklosporiinin munuaistoksisia vaikutuksia. Tutkimukset viittaavat siihen, että siprofloksasiini saattaa heikentää siklosporiinin interleukiini-2:n tuotantoon kohdistuvaa estovaikutusta. Retrospektiiviset tutkimukset viittaavat siihen, että siprofloksasiini voi suurentaa hylkimisen esiintymistiheyttä. Seerumin kreatiniinipitoisuuksia on seurattava.

### K-vitamiiniantagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa K-vitamiiniantagonistin 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 on tarkkailtava tiheään siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariini, asenokumaroli, fenprokumoni tai fluindioni) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

### Glibenklamidi

Siprofloksasiinin ja glibenklamidia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa yksittäisissä tapauksissa voimistaa glibenklamidin vaikutusta (hypoglykemia).

### Duloksetiini

Kliinissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450 1A2 -isoentsyymien estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa voi johtaa duloksetiinin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvojen

kohoamiseen. Vaikka duloksetiin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinistä tietoa, vastaavia vaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän näiden yhteiskäytössä (ks. kohta 4.4).

#### Ropiniroli

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 - isoentsyymin 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

Terveillä tutkimushenkilöillä on osoitettu, että lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymin keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö vähentää laskimoon annetun lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiinihoito oli hyvin siedetty, mahdollisia yhteisvaikutuksia siprofloksasiinin kanssa ja siihen liittyviä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yhteiskäytössä.

#### 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 valvottava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini/klotsapiini -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Sildenafilili

Sildenafilin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat noin kaksinkertaisiksi terveillä tutkimus-henkilöillä, joille oli annettu suun kautta samaan aikaan 50 mg sildenafiliä ja 500 mg siprofloksasiinia. Siksi varovaisuutta on noudatettava määrättäessä siprofloksasiinia samanaikaisesti sildenafilin kanssa ottaen huomioon yhteiskäytön 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 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

#### Tsolpideemi

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

### **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 ihmisellä (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 reaktionopeuteen ja siten heikentää potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja ripuli.

| <b>Elinjärjestelmä</b>               | <b>Yleinen</b><br>≥1/100, <1/10 | <b>Melko harvinainen</b><br>≥ 1/1 000, <1/100  | <b>Harvinainen</b><br>≥1/10 000,<br><1/1 000  | <b>Hyvin harvinainen</b><br><1/10 000  | <b>Tunte maton</b><br>(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|--------------------------------------|---------------------------------|--|---|--|---|
| <b>Infektiot</b>                     |                                 | Mykoottiset superinfektiot                     |   |  |   |
| <b>Veri ja imukudos</b>              |                                 | Eosinofilia                                    | Leukopenia<br>Anemia<br>Neutropenia<br>Leukosytoosi<br>Trombosytopenia<br>Trombosytemia         | Hemolyyttinen anemia<br>Agranulosytoosi<br>Pansytopenia (henkeä uhkaava)<br>Luuydindep-<br>ressio (henkeä uhkaava) |   |
| <b>Immuni-järjestelmä</b>            |                                 |  | Allergiset reaktiot<br>Allerginen edeema / angioedeema  | Anafylaktinen reaktio<br>Anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)<br>Seerumitaudin kaltainen reaktio   |   |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |                                 |  |   |  | antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)                       |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> |                                 | Vähentynyt ruokahalu                           | Hyperglykemia<br>Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)   |  | Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4).                                    |
| <b>Psyykkiset häiriöt*</b>           |                                 | Psykomotoorinen hyperaktiivisuus / levottomuus | Sekavuus ja desorientaatio<br>Ahdistusreaktio<br>Epänormaali unet<br>Masennus<br>Hallusinaatiot | Psykoottiset reaktiot (ks. kohta 4.4)  | Mania, hypomania  |
| <b>Hermosto*</b>                     |                                 | Päänsärky<br>Huimaus<br>Unihäiriöt             | Parestesia ja dysestesia<br>Hypestesia<br>Vapina  | Migreeni<br>Koordinaatiohäiriöt  | Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia                                 |

|   |                        |  |   |  |  |
|---|------------------------|--|---|--|--|
|   |                        | Makuaistin häiriöt   | kouristus-kohtaukset, mukaan lukien <i>status epilepticus</i> (ks. kohta 4.4)<br>Huimaus            | Kävelyhäiriöt<br>Hajuaistin häiriöt<br>Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja pseudomotor cerebri                               | (ks. kohta 4.4)  |
| <b>Silmät*</b>                                  |                        |  | Näköhäiriöt   | Väriäköhäiriöt   |  |
| <b>Kuulo ja Tasapainoelin*</b>                  |                        |  | Tinnitus<br>Kuulon menetys / heikentynyt kuulo  |  |  |
| <b>Sydän**</b>                                  |                        |  | Takykardia  |  | Ventrikulaarinen arytmia, QT-välin piteneminen, kääntyvien kärkien takykardia*                             |
| <b>Verisuonisto**</b>                           |                        |  | Vasodilataatio<br>Hypotensio<br>Synkopee  | Vaskuliitti  |  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |                        |  | Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)  |  |  |
| <b>Ruoansulatus-elimistö</b>                    | Pahoinvointi<br>Ripuli | Oksentelu<br>Maha- ja alavatsakivut<br>Dyspepsia<br>Ilmavaivat         | Antibioottihoidon liittyvä koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4) | Pankreatiitti  |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |                        | Transaminaasiarvojen suurentuminen<br>Bilirubiiniarvojen suurentuminen | Maksan vajaatoiminta<br>Keltaisuus<br>Hepatiitti  | Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa yksittäistapauksissa) (ks. kohta 4.4) |  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudος</b>                 |                        | Ihottuma<br>Kutina<br>Urtikaria  | Valoherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4)  | Petekiat<br>Erytema multiforme<br>Erytema nodosum<br>Stevens-Johnsonin oireyhtymä  | Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)<br>Lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofilia |

|   |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  | (mahdollisesti henkeä uhkaava)<br>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)  | a sekä systeemisiä oireita (DRESS)                                   |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b>                 |  | Muskuloskeletaallinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu)<br>Artralgia | Lihassärky<br>Artriitti<br>Lihassänteyden ja lihaskouristusten lisääntyminen                               | Lihashäikkous<br>Jännetulehdus<br>Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4)<br>Myastenia gravis-oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4) |  |
| <b>Munuaiset ja virtsatie t</b>                       |  | Munuaisten toiminnan heikentyminen   | Munuaisten vajaatoiminta<br>Hematuria<br>Kristalluria (ks. kohta 4.4)<br>Tubulointerstitiaalinen nefriitti |  |  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*</b> |  | Astenia<br>Kuume   | Edeema<br>Hikoilu (hyperhidroosi)  |  |  |
| <b>Tutkimukset</b>                                    |  | Veren alkalisen fosfataasin nousu  | Amylaasi-pitoisuuden nousu   |  | INR-arvon nousu (K-vitamiini-antagonistihoitoa saaneilla potilailla) |

\* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

\*\* Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.4).

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

|                   |   |
|-------------------|---|
| Yleinen           | Oksentelu, transaminaasiarvojen ohimenevä suurentuminen, ihottuma   |
| Melko harvinainen | Trombosytopenia, trombosytomia, sekavuus ja desorientaatio, hallusinaatiot, parestesia ja dysestesia, kouristuskohtaukset, huimaus, näköhäiriöt, kuulon |

|             |  |
|-------------|--|
|             | menetykset, takykardia, vasodilataatio, hypotensio, ohimenevä maksan toiminnan heikentyminen, keltaisuus (kolestaattinen ikterus), munuaisten vajaatoiminta, edeema                                  |
| Harvinainen | Pansytopenia, luuydin depressio, anafylaktinen sokki, psykoottiset reaktiot, migreeni, hajuaistin häiriöt, heikentynyt kuulo, vaskuliitti, pankreatiitti, maksan nekroosi, petekiat, jätteen repeämä |

### Pediatriset potilaat

Edellä mainittu artropatian 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

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

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 lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi.

Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava.

Hemodialyysissä tai peritoneaaldialyysissä eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (<10 %).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02

#### Vaikutusmekanismi:

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerinsena 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<sub>max</sub>-arvon) ja

taudinaiheuttajabakteerin MIC-arvon suhteen perusteella sekä AUC- ja MIC-arvojen suhteen perusteella.

#### Resistenssimekanismi:

Siprofloksasiinin resistenssi *in-vitro* voi syntyä vaihteellisella 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 kliiniseen resistenssiin luokan monille tai kaikille aktiivisille aineille. Läpäisemättömyys 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

| <b>Mikro-organismit</b>  | <b>Herkkä</b> | <b>Resistentti</b> |
|--|---------------|--------------------|
| <i>Enterobacteria</i>  | H ≤0,5 mg/l   | R >1 mg/l          |
| <i>Pseudomonas</i>   | H ≤0,5 mg/l   | R >1 mg/l          |
| <i>Acinetobacter</i>   | H ≤1 mg/l     | R >1 mg/l          |
| <i>Staphylococcus spp</i> <sup>1</sup>                           | H ≤1 mg/l     | R >1 mg/l          |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ja<br><i>Moraxella catarrhalis</i> | H ≤0,5 mg/l   | R >0,5 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       |
| Lajista 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 farmakokineettisten/farmakodynaamisten 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 vallitsevuus 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 vallitsevuus kyseenalaistaa lääkevalmisteen käyttökelpoisuuden joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

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

| <b>YLEISESTI HERKÄT LAJIT</b>   |
|---|
| <u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u><br><i>Bacillus anthracis</i> (1)                 |
| <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u><br><i>Aeromonas spp.</i><br><i>Brucella spp.</i> |



|   |
|---|
| <p><i>Citrobacter koseri</i><br/> <i>Francisella tularensis</i><br/> <i>Haemophilus ducreyi</i><br/> <i>Haemophilus influenzae</i>*<br/> <i>Legionella</i> spp.<br/> <i>Moraxella catarrhalis</i>*<br/> <i>Neisseria meningitidis</i><br/> <i>Pasteurella</i> spp.<br/> <i>Salmonella</i> spp.*<br/> <i>Shigella</i> spp.*<br/> <i>Vibrio</i> spp.<br/> <i>Yersinia pestis</i></p>  |
| <p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u><br/> <i>Mobiluncus</i></p>   |
| <p><u>Muut mikro-organismit</u><br/> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <br/> <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <br/> <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <br/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) </p>   |
| <p><b>HANKITUN RESISTENSIN KANNALTA MAHDOLLISET ONGELMALLISET LAJIT</b></p>   |
| <p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u><br/> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <br/> <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p>  |
| <p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u><br/> <i>Acinetobacter baumannii</i>+<br/> <i>Burkholderia cepacia</i>+*<br/> <i>Campylobacter</i> spp.+*<br/> <i>Citrobacter freundii</i>*<br/> <i>Enterobacter aerogenes</i><br/> <i>Enterobacter cloacae</i>*<br/> <i>Escherichia coli</i>*<br/> <i>Klebsiella oxytoca</i><br/> <i>Klebsiella pneumoniae</i>*<br/> <i>Morganella morganii</i>*<br/> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*<br/> <i>Proteus mirabilis</i>*<br/> <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp.<br/> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*<br/> <i>Pseudomonas fluorescens</i><br/> <i>Serratia marcescens</i>*</p> |
| <p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u><br/> <i>Peptostreptococcus</i> spp.<br/> <i>Propionibacterium acnes</i></p>  |
| <p><b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b></p>   |
| <p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u><br/> <i>Actinomyces</i><br/> <i>Enterococcus faecium</i><br/> <i>Listeria monocytogenes</i></p>   |
| <p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u><br/> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>  |
| <p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u><br/> <i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i></p>  |

### Muut mikro-organismit

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

\* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.

+ Resistenssarvo  $\geq 50$  % vähintään yhdessä EU-maassa

(\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan

(1): On suoritettu eläinkokeita *Bacillus anthracis* -itiöiden sisäänhengittämisestä aiheutuneilla infektioilla; nämä tutkimukset osoittavat, että altistumisen varhaisessa vaiheessa aloitetulla antibiootihoidolla vältetään taudin syntyminen, jos hoito vastaa itiöiden määrän lisääntymistä organismissa. Suositeltu käyttö ihmisillä perustuu ensisijaisesti in vitro -alttiuteen sekä eläinkokeiden tietoihin yhdessä vähäisten ihmiskokeiden tietojen kanssa. Kahden kuukauden siprofloksasiinihoitoa aikuisilla annostuksella 500 mg kahdesti päivässä pidetään tehokkaana estämään pernaruttoinfektio ihmisillä. Hoitavaa lääkärinä kehoitetaan tutustumaan pernaruton hoitoa koskeviin kansallisiin ja/tai kansainvälisiin konsensuskannanottoihin.

(2): Metisilliinille resistentti *S. aureus* 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

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

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

Kun 12 tunnin välein annettiin 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona tai 250 mg:n oraalinen siprofloksasiiniannos, seerumin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät alueet (AUC) ovat samanlaiset.

12 tunnin välein annettu 400 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 12 tunnin välein johti samanlaiseen huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ) 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 välein annettu 750 mg:n oraalinen annos.

### 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 (epiteelinesteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsatteisissä, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

### Metabolia

Neljää 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 suurelta osin muuttumattomana aineena sekä munuaisten kautta että jonkin verran myös ulosteen mukana.

| <b>Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)</b> |                              |               |
|---|------------------------------|---------------|
|   | <b>Laskimonsisäinen anto</b> |               |
|   | <b>Virtsa</b>                | <b>Uloste</b> |
| Siprofloksasiini                                    | 61,5                         | 15,2          |
| Metaboliitit (M1–M4)                                | 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 puoliintumisaikoja jopa 12 tuntiin saakka.

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

### Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on vain vähän.

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

Kymmenellä vakavaa 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 1 tunnin kestävästä laskimonsisäisenä infuusiona annoksella 10 mg/kg. AUC-arvo alle yhden vuoden ikäisillä oli 17,4 mg\*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg\*h/l) ja 1–5-vuotiailla 16,5 mg\*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8 mg\*h/l).

Nämä arvot ovat samaa luokkaa kuin aikuispotilailla hoitoannoksilla raportoidut arvot. Erityyppisiä infektioita sairastavien lasten farmakokineettisen analyysin perusteella oletettu puoliintumisaika lapsilla on noin 4–5 tuntia ja oraaluspension 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 rasitusta. Täysikasvuissa eläimillä (rotilla, koirilla) tehdyissä tutkimuksissa ei ole löydetty merkkejä rustovaurioista. Siprofloksasiini aiheutti nuorilla beagle-koirilla tehdyssä tutkimuksessa vakavia nivelmuutoksia kahden viikon ajan annettujen hoitoannosten jälkeen. Muutokset olivat havaittavissa vielä viiden kuukauden kuluttua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maitohappo  
Glukoosimonohydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja lääkevalmisteita.

Jos yhteensopivuutta muiden liuosten tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole vahvistettu, infuusioliuos on aina annettava erikseen. Näkyviä yhteensopimattomuuden merkkejä ovat esimerkiksi saostuminen, sameus ja värinmuutos.

Yhteensopimattomuutta ilmenee kaikkien infuusioliuosten ja lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat fyysisesti tai kemiallisesti epävakaita liuosten pH:ssa (esim. penisilliinit ja hepariiniliuokset), ja varsinkin yhdessä sellaisten liuosten kanssa, jotka on säädetty emäksiseen pH:hon (siprofloksasiiniliuosten pH: 3,5–4,6).

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.  
Pidä pussi foliopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Nexcelpussi foliopakkauksessa.  
10 x 100 ml pussi  
10 x 200 ml pussi

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

On suositeltavaa, että infuusionesteeseen ei lisätä mitään.

Pussi tulee säilyttää ulkopakkauksessa käyttöön saakka. Herkkä valolle.  
Käytettävä välittömästi pussin avaamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää välittömästi käytön jälkeen.  
Älä käytä valmistetta, jos huomaat näkyviä merkkejä valmisteen laadun heikkenemisestä.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Villerton Invest SA  
Rue Edward Steichen, 14  
2540 LUXEMBURG

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22609

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19/12/2008 / 19.3.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.10.2020