

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Orion 250 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ciprofloxacin Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Ciprofloxacin Orion 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Ciprofloxacin Orion 250 mg tabletti sisältää siprofloksasiinihydrokloridia vastaten 250 mg siprofloksasiinia.

Yksi Ciprofloxacin Orion 500 mg tabletti sisältää siprofloksasiinihydrokloridia vastaten 500 mg siprofloksasiinia.

Yksi Ciprofloxacin Orion 750 mg tabletti sisältää siprofloksasiinihydrokloridia vastaten 750 mg siprofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg tabl.: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on molemminpuolinen jakouurre. Toisella puolella jakouurre on merkintöjen ”F” ja ”23” välissä. Tabletin halkaisija on 11,1 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

500 mg tabl.: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”F22”. Tabletin koko on 18,2 mm x 8,1 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

750 mg tabl.: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselinmuotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”C” ja toisella puolella merkintä ”93”. Tabletin koko on 22,3 mm x 8,2 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Orion 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:
  - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
  - pneumonia.

- krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- akuutti pyelonefriitti
- komplisoituneet virtsatietulehdukset
- gonokokin aiheuttama virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on herkkä *Neisseria gonorrhoeae*
- bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- lisäkives-kivestulehdus 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 siprofloksasiiniresistenssitilanteesta ja vahvistaa herkkyys laboratoriotutkimusten avulla.
- maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- vatsansisäiset infektiot
- gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- luu- ja nivelinfektiot
- *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.

Seuraavissa indikaatioissa siprofloksasiinia tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus
- keuhkohtaumataudin akuutti paheneminen, krooninen keuhkoputkitulehdus mukaan lukien.

#### Pediatriset potilaat

- *Pseudomonas aeruginosa*n aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- komplisoituneet virtsatieinfektiot ja akuutti 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 infektiokohtaan, 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. sisäsynnytintulehdus, 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 akuutti kystiitti	2 x 250 mg–2 x 500 mg	3 vrk
	Premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n yksittäisannosta		
	Komplisoitunut kystiitti, akuuttipyelonefriitti	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)
	Bakteeriperäinen eturauhastulehdus	2 x 500 mg–2 x 750 mg	2–4 viikkoa (akuutti) – 4–6 viikkoa (krooninen)
Sukupuolielinten infektiot	Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti kun aiheuttaja on siprofloksasiinille herkkä <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri	500 mg yksittäisannoksena	1 vrk (yksittäisannos)
	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus, mukaan lukien siprofloksasiinille herkän <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteerin aiheuttamat tapaukset	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 empiirinen hoito	2 x 500 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i>	2 x 500 mg	5 vrk

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
-bakteerien 1-tyypin aiheuttama ripuli		
<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
Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot	2 x 500 mg–2 x 750 mg	7–14 vrk
Luu- ja nivelinfektiot	2 x 500 mg–2 x 750 mg	enint. 3 kk
Neutropeniaa sairastavien potilaiden infektiot tai estohoito. 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 yksittäisannoksena	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)
<i>Pseudomonas aeruginosan</i> aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti 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	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

pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.		
Muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	Infektion tyyppin mukaan

#### Iäkkäät potilaat

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

#### Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

<b>Kreatiniinipuhdistuma [ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Seerumin kreatiniini [µmol/l]</b>	<b>Oraalinen annos [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. Siprofloksasiinitabletit voidaan ottaa maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia sisältävien aterioiden yhteydessä. Siprofloksasiinitabletteja ei kuitenkaan saa annostella samanaikaisesti maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien juomien (esim. appelsiinimehun, johon on lisätty kalsiumia) kanssa, jos näitä tuotteita tai juomia otetaan yksinään erillään aterioista. Siprofloksasiinitabletit täytyy näin ollen annostella joko 1–2 tuntia ennen maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen, kun nämä tuotteet ja juomat otetaan yksinään erillään aterioista, kuten suositellaan kalsiumia sisältävien lääkkeiden käytöstä (ks. kohta 4.5 Ruoka ja maitotuotteet).

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.

Siprofloksasiini-tabletteja ei saa murskata, joten ne eivät sovellu aikuis- ja lapsipotilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja. Näillä potilailla voidaan käyttää toista lääkemuotoa (oraalisuspensiota).

Jos annos jää väliin se tulee ottaa milloin tahansa, mutta viimeistään 6 tuntia ennen seuraavaa suunniteltua annosta. Jos seuraavaan annokseen on vähemmän kuin 6 tuntia, väliin jäänyttä annosta ei oteta ja hoitoa jatketaan määräyksen mukaan seuraavalla suunnitellulla annoksella. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

##### 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. Siprofloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimmäisiä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

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

Siprofloksasiini ei sovellu yksinään 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.

##### 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

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

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten 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 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 kinolonihoitoon 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.

#### Jännetulehdus ja jännerepeämä

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

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

### Myasthenia gravis -potilaat

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

### Valoyliherkkyys

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Siprofloksasiinia saavia potilaita on neuvottava välttämään pitkäaikaista altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai UV-säteilylle hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

### Kouristuskohtaukset

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).

### Psyykkiset häiriöt

Psyykkisiä häiriöitä saattaa ilmetä jopa ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen. Harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoosi voi johtaa itsemurha-ajatuksiin kulminoituen itsemurhayritykseen tai itsemurhaan. Jos masennusta, psykoottisia reaktioita, itsemurhaan liittyviä ajatuksia tai käyttäytymistä ilmenee, on siprofloksasiinihoito lopetettava.

### Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, 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).

### Sydämen toimintahäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiini, 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)
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

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

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

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 Takayasan arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/läppäsuffiensiä (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.

### 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 seuranta.

### Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibioottikoliittiin (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

Koska siprofloksasiini erittyy suurelta osin munuaisten kautta, annoksen muuttaminen on tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.2), jotta voidaan välttää siprofloksasiinin kumuloitumisesta johtuvat haittavaikutukset.

### 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).

### Näköhäiriöt

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

### 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. 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 infektoita.

#### Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin, duloksetiinin ja 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 vääriä negatiivisia tuloksia mikäli potilas, jolta näyte otetaan, parhaillaan käyttää siprofloksasiinia.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

#### 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) (katso kohta 4.4).

#### Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

##### Kelaatiokompleksin muodostuminen

Siprofloksasiinin imeytyminen voi heikentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavan siprofloksasiinin 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. didanosinitabletteja), 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 siprofloksasiinivalmisteen imeytymiseen (suun kautta). Siprofloksasiinitabletit voidaan näin ollen ottaa maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia sisältävien aterioiden yhteydessä. Kuitenkin siprofloksasiinin imeytyminen voi vähentyä, kun siprofloksasiinitabletit annostellaan samanaikaisesti maitotuotteiden tai kivennäisainepitoisten juomien (esim. maidon, jogurtin, kalsiumlisää sisältävän appelsiinimehun) kanssa yksinään erillään aterioista.

Maitotuotteiden ja kivennäisainelisiä sisältävien juomien ja siprofloksasiinin samanaikaista nauttimista yksinään erillään aterioista on näin ollen vältettävä. Siprofloksasiinitabletit täytyy ottaa joko 1–2 tuntia ennen maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen, kun nämä tuotteet ja juomat otetaan yksinään erillään aterioista, kuten suositellaan kalsiumia sisältäville lääkkeille (ks. kohta 4.2). Katso myös yllä oleva kappale Kelaatiokompleksin muodostuminen.

### Probenesidi

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

### Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otettavan siprofloksasiinin imeytymistä, jolloin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan lyhyemmässä ajassa. Tällä ei havaittu olevan vaikutusta hyötyosuuteen.

### Omepratsoli

Omepratsolin ja siprofloksasiinin samanaikainen käyttö vähentää hieman siprofloksasiinin huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) ja kokonaisaltistusta (AUC).

### Siprofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

#### Titsanidiini

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

#### Metotreksaatti

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

#### Teofylliini

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

#### Muut ksantiinijohdannaiset

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

#### Fenytoiini

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

#### Siklosporiini

Ohimenevä seerumin kreatiinipitoisuuden nousu havaittiin kun siprofloksasiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti. Sen vuoksi samanaikaisesti siklosporiinia ja siprofloksasiinia saavien potilaiden seerumin kreatiinipitoisuutta on seurattava usein (kahdesti viikossa).

#### Oraaliset antikoagulantit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistin, kuten varfariinin, samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida fluorokinolonien osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa suositellaan valvottavan tavallista useammin siprofloksasiinin ja oraalisien antikoagulanttien (esim. varfariini, asenokumaroli, fenprokumoni tai fluindioni) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

### Glibenklamidi

Joissain tapauksissa siprofloksasiinin ja glibenklamidin samanaikainen annostelu voi voimistaa glibenklamidin vaikutusta (hypoglykemia).

### Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että samanaikainen käyttö yhdessä voimakkaiden CYP450 1A2 isoentsyymien estäjien, kuten esim. fluvoksamiinin, kanssa voi nostaa duloksetiinin huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) ja kokonaisaltistusta (AUC). Vaikka mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole tietoa, samankaltainen vaikutus on odotettavissa, jos siprofloksasiinia ja duloksetiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

### Ropiniroli

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö suurentaa ropinirolin  $C_{max}$ -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

Siprofloksasiini on kohtalainen CYP450 1A2 -isoentsyymien estäjä. Terveillä vapaaehtoisilla on osoitettu, että samanaikainen lidokaiinia sisältävien valmisteiden ja siprofloksasiinin käyttö vähentää laskimonsisäisen lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiinihoito oli hyvin siedetty, mahdollinen yhteisvaikutus siprofloksasiinin kanssa voi johtaa haittavaikutuksiin samanaikaisen käytön yhteydessä.

### Klotsapiini

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

### Sildenafil

Sildenafilin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) ja kokonaisaltistus (AUC) arviolta kaksinkertaistui terveillä kun 50 mg sildenafilia suun kautta annettiin samanaikaisesti 500 mg:n siprofloksasiiniannoksen kanssa. Tämän vuoksi varovaisuutta on syytä noudattaa määrättäessä siprofloksasiinia yhdessä sildenafilin kanssa ottaen huomioon mahdolliset hyödyt ja riskit.

### Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa osoitettiin, että voimakas CYP450 1A2 -isoentsyymien estäjä fluvoksamiini estää merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä suurentaa agomelatiinialtistuksen 60-kertaiseksi. Mahdollisesta yhteisvaikutuksesta kohtalaisen voimakkaan CYP450 1A2:n estäjä siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinisiä tietoja, mutta yhteiskäytöllä on todennäköisesti samankaltaisia vaikutuksia (ks. kohta Sytokromi P450).

### Tsolpideemi

Siprofloksasiinin samanaikainen anto saattaa suurentaa veren tsolpideemipitoisuutta. 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 tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Kinoloneille altistaminen on vaikuttanut nuorten eläinten ja eläinten sikiöiden kypsyttömiin 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 koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>		Mykoottiset superinfektiot			
<b>Veri ja imukudos</b>		Eosinofilia	Leukopenia Anemia Neutropenia Leukosytoosi Trombosytopenia Trombosytomia	Hemolyyttinen anemia Agranulosytoosi Pansytopenia (henkeä uhkaava) Luuydindepresio (henkeä uhkaava)	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allergiset reaktiot Allerginen edeema/angioedeema	Anafylaktinen reaktio Anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4) Seerumitaudin kaltainen reaktio	
<b>Umpieritys</b>					Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Psyykkiset häiriöt*</b>		Psykomotoorinen hyperaktiivisuus/levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio Ahdistusreaktio Epänormaalit unet Depressio (mahdollisesti kulmineituen itsemurha-ajatuksiin/-kuvitelmiin tai itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan, ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot	Psykoottiset reaktiot (mahdollisesti kulmineituen itsemurha-ajatuksiin/-kuvitelmiin tai itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan, ks. kohta 4.4)	Mania Hypomania
<b>Hermosto*</b>		Päänsärky Heitehuimaus Unihäiriöt Makuaistin häiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Epileptiset kohtaukset (mukaan lukien <i>status epilepticus</i> ) (ks. kohta 4.4) Kierto huimaus	Migreeni Koordinaatiohäiriöt Kävelyhäiriöt Hajuaistin häiriöt Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valekasvain ( <i>pseudotumor cerebri</i> )	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät*</b>			Näköhäiriöt (esim. kahtena näkeminen)	Väri näköhäiriöt	
<b>Kuulo ja tasapainoelin*</b>			Tinnitus Kuulon menetys /heikentynyt kuulo		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Sydän**</b>			Takykardia		Kammiooperäisen rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu pääasiassa potilailla, joilla on korkea riski QT-ajan pitenemiseen), QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (katso kohdat 4.4 ja 4.9)
<b>Verisuonisto**</b>			Vasodilataatio Hypotensio Synkopee	Vaskuliitti	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja vatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	Antibioottihoidon liittyvä koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
<b>Maksa ja sappi</b>		Transaminaasiarvojen suurentuminen Bilirubiiniarvojen suurentuminen	Maksan vajaatoiminta kolestaattinen keltaisuus Hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa tapauksissa) (ks. kohta 4.4)	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma Kutina Urtikaria	Valoherkkyyshäiriöt (ks. kohta 4.4)	Petekiat <i>Erytema multiforme</i> <i>Erytema nodosum</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) Lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b>		Muskuloskeletaalin särky (esim. särky raajoissa tai selässä, rintakipu) Artralgia	Lihassärky Artriitti Lihassävyyden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashäiriö Jännetulehdus Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4) <i>Myasthenia gravis</i> – 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>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Tutkimukset</b>		Veren alkalisen fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (potilailla, joita hoidetaan K-vitamiini-antagonisteilla)

\*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 ja neuralgiaan liittyvät neuropatiat, väsymys, psykiatriset oireet [mukaan lukien unihäiriöt, ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset, masennus ja itsemurha-ajatukset], muistin ja keskittymiskyvyn heikkeneminen 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 sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

#### Pediatriiset 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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 ensiaputoimenpiteiden (esim. mahan tyhjentäminen ja sen jälkeen lääkehiilen antaminen) 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 peritoneaaldialyysissa eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02.

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset vaikutukset

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 vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä 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.

#### Herkkyydestauksen raja-arvot

Mikrobilääkeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikrobilääkeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvon (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus) tulkintakriteerit aineelle siprofloksasiini, ja ne luetellaan täällä:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

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 infektiotyyppien 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> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b>
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit <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> Paitsi: kuten edellä lueteltu

Muut mikro-organismit  
*Mycoplasma genitalium*  
*Ureaplasma urealyticum*

\* 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 *Bacillus anthracis* -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 *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 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta kerta-annoksina annettujen 250, 500 ja 750 mg:n siprofloksasiinitablettien sisältämä siprofloksasiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa ohutsuoletta. 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 1 000 mg:n annokseen saakka.

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70–80 %.

12 tunnin välein suun kautta annetulla 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 (epiteelinesteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsatteissa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

### Biotransformaatio

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 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 (M1–M4)	11,3	7,5

Munuaispuhdistuma on 180–300 ml/kg/h ja kokonaispuhdistuma 480–600 ml/kg/h. Siprofloksasiini erittyy sekä glomerulusuodatuksen 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.

#### Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on käytettävissä vain vähän.

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

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

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. 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**

#### Tabletoidin

Selluloosa, mikrokiteinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Povidoni  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Makrogolit  
Titaanidioksidi (E171).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

PVC/PVDC/Alumiiniläpipainopakkaus.

250 mg: 10 ja 20 tablettia  
500 mg: 10, 20 ja 50 tablettia  
750 mg: 10, 20, 30, 50 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

250 mg: 23575  
500 mg: 23576  
750 mg: 33576

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä

250 mg ja 500 mg: 26.3.2008, 750 mg: 13.5.2016

### Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä

250 mg, 500 mg, 750 mg: 23.9.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.11.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Orion 250 mg filmdragerade tabletter  
Ciprofloxacin Orion 500 mg filmdragerade tabletter  
Ciprofloxacin Orion 750 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad Ciprofloxacin Orion 250 mg tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 250 mg ciprofloxacin.

Varje filmdragerad Ciprofloxacin Orion 500 mg tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 500 mg ciprofloxacin.

Varje filmdragerad Ciprofloxacin Orion 750 mg tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 750 mg ciprofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter med en skåra på båda sidor. Den ena sidan är präglad med "F" och "23" på varsin sida om skåran. Diametern på tablettens är 11,1 mm. Tablettens kan delas i två lika stora doser.

500 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och präglade med "F22" på den andra sidan. Storleken på tablettens är 18,2 mm x 8,1 mm. Tablettens kan delas i två lika stora doser.

750 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter präglade med "C" på den ena sidan och "93" på den andra sidan. Storleken på tablettens är 22,3 mm x 8,2 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Orion filmdragerade tabletter är indicerade för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1). Speciell hänsyn ska tas till tillgänglig information rörande resistens mot ciprofloxacin innan behandling påbörjas.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

#### Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier:
  - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller bronkiektasi
  - pneumoni.
- kronisk suppurativ otitis media
- akut exacerbation av kronisk sinusit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- akut pyelonefrit



- komplicerade urinvägsinfektioner
  - gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
  - bakteriell prostatit
  - epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
  - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
- Vid ovan nämnda infektioner i genitala området och när det kan antas eller att det är fastställt att de är orsakade av *Neisseria gonorrhoeae* är det särskilt viktigt att ta del av lokal information rörande förekomsten av resistens mot ciprofloxacin och att fastställa känsligheten genom laborietester.
- infektioner i gastrointestinalkanalen (t ex turistdiarré)
  - intraabdominella infektioner
  - infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
  - malign extern otit
  - infektioner i skelett och leder
  - profylax mot invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis*
  - inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)
  - ciprofloxacin kan användas vid behandling av patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Vid följande indikationer ska ciprofloxacin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- okomplicerad akut cystit
- akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive kronisk bronkit.

#### Pediatrisk population

- bronko-pulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling).

Ciprofloxacin kan även användas för att behandla allvarliga infektioner hos barn och ungdomar när detta anses nödvändigt.

Behandlingen bör endast sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4 och 5.1).

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

Dosen är beroende av indikationen, infektionens svårighetsgrad och var den sitter, den orsakande organismens känslighet för ciprofloxacin, patientens njurfunktion samt för barn och ungdomar patientens kroppsvikt.

Behandlingens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och på dess kliniska och bakteriologiska förlopp.

Behandling av infektioner orsakade av vissa bakterier (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Staphylococci*) kan kräva högre ciprofloxacindoser och samtidigt administrering med andra lämpliga antibakteriella medel.

Behandling av vissa infektioner (t ex inflammation i lilla bäckenet, intraabdominella infektioner, infektioner hos patienter med neutropeni och infektioner i skelett och leder) kan kräva tillägg av andra antibakteriella medel beroende på vilka patogener som är involverade.

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i nedre luftvägarna		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinuit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	750 mg 2 gånger dagligen	28 dagar upp till 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad akut cystit	250 mg 2 gånger dagligen till 500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
		Till pre-menopausala kvinnor kan 500 mg som engångsdos ges	
	Komplicerad cystit, akut pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Komplicerad pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 10 dagar, men behandlingen kan fortsätta under längre tid än 21 dagar vid vissa specifika tillstånd (såsom abscesser)
	Bakteriell prostatit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	2–4 veckor (akut) till 4–6 veckor (kronisk)
Infektioner i genitala området	Uretrit och cervicit orsakade av gonokocker då orsaken är den för ciprofloxacin känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall som orsakats av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i gastrointestinalkanalen	Diarré orsakad av bakteriella patogener, inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1 och empirisk behandling av turistdiarré	500 mg 2 gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	500 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoid feber	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	5 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i skelett och leder		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Max 3 månader
Behandling av infektioner eller profylax hos patienter med neutropeni. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel.		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden
Profylax mot invasiv infektion orsakad av <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.		500 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

### Pediatrisk population

Indikationer	Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)

Bronkopulmonella infektioner orsakade av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos patienter med cystisk fibros	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen till 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos	10 till 21 dagar
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen till 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 500 mg per dos	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 750 mg per dos	Ska anpassas till typen av infektion

#### Äldre patienter

Äldre patienter ska erhålla en dos som är anpassad till sjukdomens svårighetsgrad och patientens kreatininclearance.

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderad start- och underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Serumkreatinin (µmol/l)	Oral dos (mg)
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30–60	124–168	250–500 mg var 12:e timme
< 30	> 169	250–500 mg var 24:e timme
Patienter med hemodialys	> 169	250–500 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter med peritonealdialys	> 169	250–500 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

Dosering till barn med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte studerats.

#### Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska och utan att tuggas. De kan tas oberoende av måltid. Om de tas på fastande mage, absorberas substansen fortare. Ciprofloxacin-tabletter kan tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Däremot ska tabletter med ciprofloxacin inte administreras samtidigt med mjölkprodukter (t.ex. mjölk eller yoghurt) eller mineralberikade drycker (t.ex. apelsinjuice med tillsatt kalcium) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider. Därmed bör ciprofloxacin-tabletter administreras antingen 1–2 timmar före eller minst 4 timmar efter mjölkprodukter eller mineralberikade drycker när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.5, avsnitt Föda och mjölkprodukter).

Vid allvarliga fall eller om patienten inte kan ta tabletter (t.ex. patienter som får parenteral nutrition) rekommenderas att börja behandlingen med intravenös ciprofloxacin till dess att en övergång till oral administrering är möjlig.

Ciprofloxacin-tabletter ska inte krossas och är därför inte lämpliga för behandling av vuxna och pediatrika patienter som inte kan svälja tabletter. Hos dessa patienter kan en annan formulering (oral suspension) användas.

Om en dos missas ska den tas när som helst men senast 6 timmar före nästa planerade dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dos, ska den missade dosen inte tas och behandlingen fortsätter enligt ordination med nästa planerade dos. En dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en missad dos.

### 4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6
- samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Användning av ciprofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

#### Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Ciprofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

#### Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

Ciprofloxacin som monoterapi är inte lämpligt för behandling av svåra infektioner eller infektioner som kan vara orsakade av grampositiva eller anaeroba patogener. Vid sådana infektioner ska ciprofloxacin kombineras med andra lämpliga antibakteriella läkemedel.

#### Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner i luftvägarna beroende på otillräcklig effekt.

#### Infektioner i genitala området

Gonokockuretrit och -cervicit, epididymo-orkit och inflammation i lilla bäckenet kan vara orsakade av fluorokinolonresistent *Neisseria gonorrhoeae*-isolat.

Därför ska ciprofloxacin ges för behandling av gonokockuretrit och -cervicit endast om ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas.

För epididymo-orkit och inflammation i lilla bäckenet ska empirisk behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt läkemedel (t.ex. en cefalosporin), om inte ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas på grund av lokal information om förekomsten. Om infektionen inte lindras efter 3 dagars behandling, ska byte till en annan behandling övervägas.

### Intraabdominella infektioner

Det finns begränsade data avseende effekten av ciprofloxacin vid behandling av post-kirurgiska intraabdominella infektioner.

### Turistdiarré

Inför valet av ciprofloxacin ska hänsyn tas till information rörande resistens mot ciprofloxacin för relevanta patogener i de länder som resan gäller.

### Infektioner i skelett och leder

Ciprofloxacin ska användas i kombination med andra antibakteriella läkemedel beroende på resultaten av mikrobiologisk dokumentation.

### Inhalationsantrax

Användningen på människa är baserad på *in vitro* känslighetsdata och på experimentella djurdata tillsammans med begränsad humandata. Behandlande läkare ska ta del av nationella och/eller internationella koncensusdokument med avseende på behandling av antrax.

### Pediatrik population

Det är av särskild vikt att användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar följer officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling ska bara initieras av läkare som har erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka artropati i vikt bärande leder under tillväxtfasen på djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin på barn (ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; jämförande läkemedel: n = 349, medelålder = 6,2 år; åldersfördelning = 1 till 17 år) visar att förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati (bedömd från led-relaterade kliniska tecken och symtom) efter behandlingsdag 42 var 7,2 % respektive 4,6 %. Likaså var förekomsten av läkemedelsrelaterad artropati 9,0 % respektive 5,7 % vid ettårsuppföljningen. Skillnaderna i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati mellan de olika grupperna mätt över tiden var inte statistiskt signifikanta. Behandling ska bara initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning, på grund av risk för biverkningar relaterade till leder och kringliggande vävnader (se avsnitt 4.8).

### Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 5–17 år. Mer begränsad erfarenhet från behandling av barn mellan 1 och 5 års ålder föreligger.

### Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

Ciprofloxacinbehandling vid urinvägsinfektioner kan övervägas när annan behandling inte kan användas, och ska baseras på resultat från mikrobiologisk dokumentation. Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1–17 år.

### Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra infektioner som stämmer överens med officiella riktlinjer eller efter noggrann risk/nyttabedömning när annan behandling inte kan användas eller efter bristande effekt av konventionell behandling samt när mikrobiologisk dokumentation kan motivera användning av ciprofloxacin.

Användningen av ciprofloxacin för specifika svåra infektioner andra än de ovan nämnda har inte värderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

### Överkänslighet

Överkänslighet och allergisk reaktion, inklusive anafylaxi och anafylaktoida reaktioner, kan uppkomma efter en engångsdos (se avsnitt 4.8) och kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppkommer, ska ciprofloxacinbehandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

### Muskuloskelettala systemet

Generellt sett ska ciprofloxacin inte användas på patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av orsakande organismer och risk/nyttabedömning, kan dock ciprofloxacin i mycket sällsynta fall, förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner, särskilt vid tillfällen där standardterapi misslyckats eller vid bakterieresistens, när mikrobiologiska data motiverar användningen av ciprofloxacin.

### Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

### Patienter med myasthenia gravis

Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med *myasthenia gravis* eftersom symtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

### Fotosensitivitet

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka ljuskänslighetsreaktioner. Patienter som tar ciprofloxacin ska rådas att undvika exponering för antingen direkt starkt solljus eller UV-ljus under behandlingen (se avsnitt 4.8).

### Krampanfall

Ciproxin såsom andra kinoloner är kända för att kunna utlösa kramper och sänka kramptröskeln. Fall av status epilepticus har rapporterats. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med CNS-störning, som kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

### Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. Om depression, psykos, självmordsrelaterade tankar eller självdestruktivt beteende inträffar ska ciprofloxacinbehandlingen avslutas.

### Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med ciprofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

### Hjärtat

Försiktighet bör iaktas när fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, används av patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervall som till exempel:

- medfött förlängt QT-syndrom
- samtidig användning av läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- obehandlad elektrolyttrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi).

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iaktas under användning av fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, för dessa populationer (se avsnitt 4.2 Äldre patienter, 4.5, 4.8 och 4.9).

#### Aortaaneurysm och -dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådås att omedelbart kontakta läkare på akutuvsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomma hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

#### Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.e.x. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsöcket.

#### Gastrointestinalsyste

Förekomsten av allvarlig och ihållande diarré under och efter behandling (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräver en omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall ska behandlingen med ciprofloxacin omedelbart avslutas, en läkare konsulteras och lämplig behandling initieras. I denna situation är läkemedel som hämmar peristaltiken kontraindicerade.

#### Njurar och urinvägar

Kristalluri relaterat till användningen av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som får ciprofloxacin ska hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

#### Nedsatt njurfunktion

I och med att ciprofloxacin till stor del utsöndras oförändrat via njurarna så behövs dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion som beskrivits i avsnitt 4.2 för att undvika en ökning i biverkningar på grund av ansamling av ciprofloxacin.



### Lever och gallvägar

Fall av levernekros och livshotande leversvikt har rapporterats med ciprofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid tecken eller symtom på leversjukdom (såsom anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller spänd buk) ska behandlingen avslutas.

### Ögon

Om synen försämras, eller om någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist konsulteras omedelbart.

### Glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell uppkomst av hemolys kontrolleras.

### Resistens

Under eller efter en behandlingskur med ciprofloxacin kan bakterier som visar resistens mot ciprofloxacin isoleras, med eller utan klinisk uppenbar superinfektion. Det kan finnas en risk för uppkomst av ciprofloxacin-resistenta bakterier under förlängd behandlingstid, vid behandling av nosokomiala infektioner och/eller infektioner orsakade av *Staphylococcus*- och *Pseudomonas*stammar.

### Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därför orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras genom detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirole, tizanidin, duloxetin och agomelatin). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat. Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin ska därför noga följas för att upptäcka kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. av teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5).

### Metotrexat

Samtidig användning av ciprofloxacin och metotrexat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

### Interaktion med bakteriologiska tester

Ciprofloxacin har en viss *in-vitro*-aktivitet mot Mykobakterier. Därför kan *Mycobacterium tuberculosis* ge falska negativa bakteriologiska testresultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Mediciner som kan förlänga QT-intervallet

Så som andra flurorokinoloner ska ciprofloxacin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotiska) (se avsnitt 4.4).

### Effekter av andra produkter på ciprofloxacin

#### Bildning av chelatkomplex

Samtidig oral administrering av ciprofloxacin och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t.ex. kalcium, magnesium, aluminium och järn), fosfatbundna polymerer (t.ex. sevelamer eller lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t.ex. didanosin-tabletter) innehållande magnesium, aluminium eller kalcium reducerar absorptionen av ciprofloxacin. Ciprofloxacin ska därför tas antingen 1–2 timmar före eller 4 timmar efter dessa preparat. Denna restriktion gäller inte antacida tillhörande gruppen H<sub>2</sub>-receptorblockerande medel.

### Föda och mjölkprodukter

Kalciuminnehållande föda som del av en måltid påverkar inte absorptionen av ciprofloxacin (oral) i någon högre grad. Därmed kan ciprofloxacin-tabletter tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Ciprofloxacin-tabletter administrerade samtidigt med mjölkprodukter eller mineralberikade drycker (t.ex. mjölk, yoghurt, kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider kan dock minska absorptionen av ciprofloxacin. Samtidig administrering av mjölkprodukter eller mineralberikade drycker som tas separat från måltider och ciprofloxacin-tabletter bör därför undvikas och ciprofloxacin-tabletter bör administreras antingen 1–2 timmar före eller minst 4 timmar efter mjölkprodukter eller mineralberikade drycker när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.2). Se även ovanstående stycke Bildning av chelatkomplex.

### Probenecid

Probenecid påverkar den renala sekretionen av ciprofloxacin. Samtidig administrering av probenecid och ciprofloxacin ökar serumkoncentrationen av ciprofloxacin.

### Metoklopramid

Metoklopramid ökar absorptionen av oralt ciprofloxacin vilket resulterar i en kortare tid att uppnå maximal plasmakoncentration. Ingen effekt sågs på biotillgängligheten av ciprofloxacin.

### Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och omeprazol resulterar i en lätt minskning av  $C_{max}$  och AUC av ciprofloxacin.

### Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel

#### Tizanidin

Tizanidin ska inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med friska individer sågs en ökning av tizanidins serumkoncentrationer ( $C_{max}$ -ökning: 7-faldig, intervall: 4- till 21-faldig; AUC-ökning: 10-faldig, intervall: 6- till 24-faldig) när ciprofloxacin gavs samtidigt. Förhöjda tizanidinkoncentrationer associeras med ökad hypotensiv och sedativ effekt.

#### Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin, vilket kan medföra ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexat-relaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

#### Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och teofyllin kan orsaka en oönskad ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllin-framkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller fatala. Vid samtidig användning av dessa två läkemedel ska teofyllins serumkoncentrationerna kontrolleras och teofyllindosen reduceras efter behov (se avsnitt 4.4).

#### Andra xantinderivat

Vid samtidig administrering av ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin) har ökade serumkoncentrationer för dessa xantinderivat rapporterats.

#### Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och fenytoin kan resultera i ökade eller minskade serumnivåer av fenytoin varför monitorering av läkemedelsnivåerna rekommenderas.

#### Ciklosporin

När ciprofloxacin och cyklosporin administrerades samtidigt sågs en övergående ökning av serumkoncentrationen av kreatinin. På grund av detta så ska serumkreatinin nivåerna monitoreras ofta (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

### Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist, såsom warfarin, kan förstärka den antikoagulerande effekten. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att ciprofloxacins roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. INR bör kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och orala antikoagulantia (t.ex. wafarin, acenocoumarol, phenprocumonom eller fluindion).

### Glibenklamid

I vissa fall kan samtidig administrering av ciprofloxacin och glibenklamid öka verkan av glibenklamid (hypoglykemi).

### Duloxetin

I kliniska studier så har det visat sig att samtidig användning av duloxetin med starka inhibitorer av isoenzymet CYP450 1A2 så som fluvoxamin kan resultera i en ökning av AUC och  $C_{max}$  av duloxetin. Trots att inga kliniska data är tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin så kan liknade effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

### Ropinirol

Det har visats i en klinisk studie att samtidig användning av ropinirol och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, resulterade i en ökning  $C_{max}$  och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Kontroll av ropinirol-relaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

### Lidokain

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig administrering av lidokain och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, minskar clearance av intravenös lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandling tolererades väl så kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin associerad med biverkningar ske vid samtidig administrering.

### Klozapin

Efter samtidig administrering av 250 mg ciprofloxacin och klozapin under 7 dagar ökade serumkoncentrationen av klozapin och N-desmetylklozapin med 29 % respektive 31 %. Klinisk övervakning och lämplig justering av klozapindosen under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

### Sildenafil

$C_{max}$  och AUC för sildenafil ökades cirka två gånger hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg administrerad samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Därav bör försiktighet iakttagas vid samtidig förskrivning av ciprofloxacin och sildenafil med åtanke på risken och nyttan.

### Agomelatin

I kliniska studier har det visats att fluvoxamin, en stark hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, märkbart hämmar metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatinexponeringen. Även om det inte finns några kliniska data tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en medelstark CYP450 1A2-hämmare, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

### Zolpidem

Samtidig administrering med ciprofloxacin kan öka nivåerna av zolpidem i blodet. Samtidig användning rekommenderas inte.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller fetoneonatal toxicitet av ciprofloxacin. Data från djurstudier tyder inte på

direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. På unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan emellertid inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrosket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3).

Det är att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

#### Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrosket ska ciprofloxacin inte användas under amningsperioden.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Beroende på neurologiska effekter kan ciprofloxacin påverka reaktionstiden. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan därför bli försämrad.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré som förekommer hos mindre än 3 % av patienter.

Biverkningar erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsföring med ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell terapi) är sorterade efter kategori och frekvens i listan nedan. Frekvensanalysen inkluderar sammanlagda data från oral och intravenös administrering av ciprofloxacin.

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Mykotiska superinfektioner			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombocytopeni Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livshotande) Benmärgsdepression (livshotande)	
<b>Immunsystemet</b>			Allergisk reaktion Allergiskt ödem/angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Endokrina systemet</b>					Tillstånd med störd sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
<b>Psykiatriska tillstånd*</b>		Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (som potentiellt kan kulminera i självmordsbeteende/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord, se avsnitt 4.4) Hallucinationer	Psykotiska reaktioner (som potentiellt kan kulminera i självmordsbeteende/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord, se avsnitt 4.4)	Mani Hypomani
<b>Centrala och perifera nervsystemet*</b>		Huvudvärk Yrsel Sömnstörningar Smakförändringar	Par- och dysestesi Hypestesi Tremor Kramper (inklusive <i>status epilepticus</i> , se avsnitt 4.4) Yrsel (vertigo)	Migrän Försämrad koordinationsförmåga Gångrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och benign intrakraniell tryckökning	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
<b>Ögon*</b>			Synrubbning (t.ex. dubbelseende)	Förvrängt färgseende	
<b>Öron och balansorgan*</b>			Tinnitus Hörsselförlust/nedsatt hörsel		

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Hjärtat**</b>			Takykardi		Ventrikulär arythmi och Torsades de pointes (har rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
<b>Blodkärl**</b>			Vasodilatation Hypotension Svimming	Vaskulit	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i magtarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika-associerad kolit (i mycket sällsynta fall livshotande) (se avsnitt 4.4)	Pankreatit	
<b>Lever och gallvägar</b>		Förhöjt transaminas Förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> Stevens-Johnsons syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedels-inducerad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Sällsynta</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Mycket sällsynta</b> (< 1/10 000)	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv*</b>		Muskulo-skeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmärta) Artralgi	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Muskelsvaghet Tendinit Senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) Exacerbation av symtom av <i>myasthenia gravis</i> (se avsnitt 4.4)	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4) Tubulo-interstitial nefrit		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället*</b>		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
<b>Undersökningar och provtagningar</b>		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjt INR-värde (hos patienter som behandlats med vitamin K-antagonister)

\*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom [inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar], försämrat minne och koncentrationsförmåga och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

\*\*Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population

Förekomsten av artropati (artralgi, artrit) som nämns ovan hänvisar till data från studier på vuxna. För barn är artropati rapporterat som vanligt förekommande (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

En överdos på 12 g har rapporterats ge lindriga symtom på toxicitet. En akut överdos på 16 g har rapporterats orsaka akut njursvikt.

Symtom på överdos: yrsel, tremor, huvudvärk, trötthet, kramper, hallucinationer, förvirring, abnormt obehag, nedsatt njur- och leverfunktion liksom kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

Utöver bedömning av nödsituationen enligt rutin, t.ex. ventrikeltömning följt av tillförsel av medicinsk kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienterna ska hållas väl hydrerade. Antacida innehållande kalcium eller magnesium kan teoretiskt reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdosering.

Endast en liten mängd av ciprofloxacin (< 10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

I händelse av överdosering, ska symptomatisk behandling ges. EKG-monitorering bör göras på grund av risken för förlängt QT-intervall.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, Fluorokinoloner, ATC-kod: J01MA02.

##### Verkningsmekanism

Som ett fluorokinolon-antibiotikum ger ciprofloxacin baktericid effekt genom hämning av både typ II-topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination.

##### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekten beror huvudsakligen på sambandet mellan högsta koncentrationen i serum ( $C_{max}$ ) och den minsta hämmande effekten (MIC) av ciprofloxacin för en bakteriell patogen samt relationen mellan ytan under kurvan (AUC) och MIC.

##### Resistensmekanism

*In vitro*-resistens mot ciprofloxacin kan erhållas genom process av stegvisa mutationer på målställen i både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV. Graden av korsresistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, medan multipla mutationer oftast resulterar i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen. Impermeabilitet och/eller resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in vitro*-mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas Aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.



Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

#### Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för ciprofloxacin och listas här:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Spektrum för antibakteriell aktivitet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Indelning av relevanta arter efter ciprofloxacins känslighet (för *Streptococcus*-arter se avsnitt 4.4):

<b>VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</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>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *

<i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>ORGANISMER MED NEDÄRVAD RESISTENS</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Undantagna de ovan listade</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer.  + Resistensgrad <math>\geq 50\%</math> i de flesta EU-länder  (\$): Naturlig inermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism.  (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i>-sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiiva dosen. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av antrax.  (2): Methicillin-resistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.</p>

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering av engångsdoser med 250 mg, 500 mg och 750 mg ciprofloxacin-tabletter, absorberas ciprofloxacin snabbt och i stor utsträckning, huvudsakligen från tunntarmen och maximal serumkoncentration uppnås efter 1–2 timmar.

Engångsdoser med 100–750 mg ger dosberoende maximal serumkoncentration ( $C_{max}$ ) på mellan 0,56 och 3,7 mg/l. Serumkoncentrationerna ökar proportionellt med doser upp till 1 000 mg.

Den absoluta biotillgängligheten är cirka 70–80 %.

En 500 mg oral dos given var 12:e timme har visat sig leda till en yta under serumkoncentrationskurvan över tiden (AUC), som är likvärdig med den som uppkommer av en intravenös infusion av 400 mg ciprofloxacin given under 60 minuter var 12:e timme.

### Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20–30 %). Ciprofloxacin som finns i plasma är i stor utsträckning i en ojoniserad form och har en omfattande steady-state-distributionsvolym på 2–3 l/kg kroppsvikt. Ciprofloxacin uppnår höga koncentrationer i de flesta vävnader såsom lungor (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), bihålorna och inflammerade skador (vätskande

kantaridinblåsor) och i urogenitala området (urinvägar, prostata, endometriet) där total koncentration överstiger de koncentrationer som uppnås i plasma.

#### Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har iakttagits, vilka har identifierats som: Desetylenciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) och formylciprofloxacin (M 4). Metaboliterna visar *in vitro*-antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen.

Det är känt att ciprofloxacin är en medelstark hämmare av CYP 450 1A2 isoenzymer.

#### Eliminering

Ciprofloxacin utsöndras så gott som oförändrat både renalt och i mindre utsträckning via feces. Halveringstiden för eliminering i serum för patienter med normal njurfunktion är mellan 4–7 timmar.

	Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)	
	Oral administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metaboliter (M1-M4)	11,3	7,5

Renal clearance är mellan 180–300 ml/kg/timme och total kroppsclearance är mellan 480–600 ml/kg/timme. Ciprofloxacin genomgår både glomerulär filtration och tubulär sekretion. Kraftigt nedsatt njurfunktion leder till ökad halveringstid för ciprofloxacin med upp till 12 timmar.

Icke renal clearance av ciprofloxacin är huvudsakligen beroende på aktiv transintestinal sekretion och metabolisering. 1 % av dosen utsöndras via gallan. Höga koncentrationer av ciprofloxacin förekommer i gallan.

#### Pediatrika patienter

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

I en studie på barn var  $C_{max}$  och AUC inte åldersberoende (över 1 års ålder). Ingen märkbar ökning för  $C_{max}$  och AUC iaktogs vid upprepad dosering (10 mg/kg 3 gånger dagligen).

Vid behandling av 10 barn med allvarlig sepsis var  $C_{max}$  6,1 mg/l (intervall 4,6–8,3 mg/l) efter en timmes intravenös infusion med doser på 10 mg/kg hos barn yngre än 1 år jämfört med 7,2 mg/l (intervall 4,7–11,8 mg/l) hos barn mellan 1 och 5 år. AUC-värdet var 17,4 mg\*tim/l (intervall 11,8–32,0 mg\*tim/l) och 16,5 mg\*tim/l (intervall 11,0–23,8 mg\*tim/l) i respektive grupp.

Dessa värden är inom de gränser som redovisats för vuxna vid terapeutiska doser. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av pediatrika patienter med olika infektioner är den förväntade genomsnittliga halveringstiden hos barn ungefär 4–5 timmar och biotillgängligheten för den orala suspensionen varierar från 50 till 80 %.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Liksom ett antal andra kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data på fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i *in vitro*- och djurexperiment. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

#### Artikulära tolerabilitetsstudier

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos; skadan kan minska genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta, hund) visar inga tecken på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter två veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Povidon  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat.

#### Filmdragering

Hypromellos  
Makrogol  
Titandioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminiumfolie blister

250 mg: 10 och 20 filmdragerade tabletter  
500 mg: 10, 20 och 50 filmdragerade tabletter  
750 mg: 10, 20, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

250 mg: 23575

500 mg: 23576

750 mg: 33576

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet

250 mg och 500 mg: 26.3.2008, 750 mg: 13.5.2016

Datum för den senaste förnyelsen

250 mg, 500 mg, 750 mg: 23.9.2020

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.11.2024