

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciproxin 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg siprofloksasiinia siprofloksasiinihydrokloridina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Pitkulainen, melkein valkoinen tai hieman kellertävä tabletti.

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

Tabletti voidaan puolittaa kahteen yhtä suureen annokseen.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

#### Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
  - keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe. Keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheessa Ciproxin-valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
  - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
  - pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
  - Komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus. Komplisoitumattomassa akuutissa virtsarakon tulehduksessa Ciproxin-valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
  - Akuutti pyelonefriitti
  - Komplisoituneet virtsatieinfektiot
  - Bakteriperäinen eturauhastulehdus
- Sukupuolielinten infektiot

- gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti, kun aiheuttaja on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeri
- lisäkives-kivestulehdus, mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- sisäsynnytintulehdus, mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuisen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

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

#### Lapset ja nuoret

- *Pseudomonas aeruginosa* 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 infektiokohdan, taudinaiheuttajien siprofloksasiiniherkkyyden, potilaan munuaistoiminnan sekä lapsilla ja nuorilla potilaan painon perusteella.

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

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

Tiettyjen infektioiden (esim. 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, akuutti pyelonefriitti	2 x 500 mg	7 vrk
	Komplisoitunut pyelonefriitti	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 10 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Bakteriperäinen 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 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> -bakteerien 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	3 vrk

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
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
Luuston ja nivelten infektiot	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	enint. 3 kk
Neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteerinfektiosta. 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)
Kystinen fibroosi	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatiehdukset 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 pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 500 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	Infektion tyyppin mukaan

### Iäkkäät potilaat

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

### Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

<b>Kreatiniinipuhdistuma [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 tyhjään vatsaan. Ciprofloxacini-tabletit voidaan ottaa maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia sisältävien aterioiden yhteydessä. Siprofloksasiini-tabletteja 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.

Ciprofloxacini-tabletit 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 tisanidiinin 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).

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

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

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

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

#### Sukupuolielinten infektiot

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

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

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

#### Virtsatieinfektiot

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

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

#### Vatsansisäiset infektiot

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

#### Turistiripuli

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

#### Luuston ja nivelten infektiot

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

#### Keuhkopernarutto

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

#### Pediatriset potilaat

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

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini:

n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokkit: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittavat, että lääkevalmisteeseen liittyväksi epäillyn artropatian (todettu niveliin liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden perusteella) insidenssit päivän +42 kohdalla ovat 7,2 % ja 4,6 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian insidenssit seurannassa 1 vuoden kohdalla olivat vastaavasti 9,0 % ja 5,7 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian esiintyvyyden lisääntymisessä ei ilmennyt tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. Nivelissä ja/tai niitä ympäröivissä kudoksissa mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten vuoksi ennen hoidon aloittamista on suoritettava perusteellinen hyöty/riski-arvio (ks. kohta 4.8).

#### *Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot*

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

#### *Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja pyelonefriitti*

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

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

#### *Muut vaikeat spesifiset infektiot*

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

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

#### Yliherkkyys

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

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

Kinolonija ja fluorokinolonija 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.

#### Jännetulehdus ja jännerepeämä

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

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

#### Myastenia gravis -potilaat

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

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

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin 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 sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

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

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

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

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

#### Näköhäiriöt

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

#### Valoyliherkkyys

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

#### 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).

#### 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 heikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).



### Psyykkiset häiriöt

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

### Sydämen toimintahäiriöt

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

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

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

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

### Dysglykemia

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

### 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

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

### Maksa ja sappi

Siprofloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksanekroosia ja henkeä uhkaavaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy maksasairauden oireita (kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummumista, kutinaa ja vatsan arkuutta).

### Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Siprofloksasiinin on todettu aiheuttavan hemolyyttisiä reaktioita glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilaille. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilaille ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolyysin 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, agomelatiinin) pitoisuutta seerumissa. Tällaisia valmisteita samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa käyttävien potilaiden tilaa on siksi seurattava tarkasti yliannostuksen kliinisten oireiden varalta ja tällaisten valmisteiden, esim. teofylliinin, pitoisuus seerumissa saattaa myös olla tarpeen määrittää (ks. kohta 4.5). Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

### Metotreksaatti

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

### Yhteisvaikutukset bakteerikokeissa

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

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

### Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

#### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

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

#### Kelaatiokompleksin muodostuminen

Siprofloksasiinin imeytyminen voi heikentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti siprofloksasiinin (oraalisen) kanssa multivalenttisia kationia sisältäviä lääkkeitä ja kivennäisainelisiä (esim. kalsiumia, magnesiumia, alumiinia tai rautaa), polymeerisiä fosfaatinsojia (esim. sevelameeria tai lantaanikarbonaattia), sukralfaattia tai antasideja ja voimakkaasti puskuroituja lääkkeitä (esim. didanosiiinitabletteja), 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 H2-reseptorin salpaajien luokkaan.

#### Ruoka ja maitotuotteet

Normaaliin ateriaan sisältyvä kalsium ei vaikuta merkittävästi siprofloksasiinivalmisteiden 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 otetun siprofloksasiinin imeytymistä, joten huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tavallista nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen kohdistuvia vaikutuksia ei ole todettu.

### Omepratsoli

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

### Siprofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

#### Titsanidiini

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

#### Metotreksaatti

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

#### Teofylliini

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

#### Muut ksantiinijohdannaiset

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

#### Fenytoiini

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

#### Siklosporiini

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

#### K-vitamiinin antagonistit

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

### Duloksetiini

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

### Ropiniroli

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

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

### Klotsapiini

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

### Sildenafil

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

### Agomelatiini

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

### Tsolpideemi

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

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

Siprofloksasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

### Imetys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Infektiot</b>		Mykoottiset superinfektiot			
<b>Veri ja imukudos</b>		Eosinofilia	Leukopenia Anemia Neutropenia Leukosytoosi Trombosytopenia Trombosytemia	Hemolyyttinen anemia Agranulosytoosi Pansytopenia (henkeä uhkaava) Luuydindepressio (henkeä uhkaava)	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allergiset reaktiot Allerginen edeema / angioedeema	Anafylaktinen reaktio Anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4) Seerumitaudin kaltainen reaktio	
<b>Umpieritys</b>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		Hypoglykeminen kooma (ks. kohta 4.4)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Psyykkiset häiriöt*</b>		Psykomotorinen hyperaktiivisuus / levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio Ahdistusreaktio Epänormaalit unet Depressio (joka saattaa johtaa itsetuhoisiin ajatuksiin, itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan) (ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot	Psykoottiset reaktiot (jotka saattavat johtaa itsetuhoisiin ajatuksiin, itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	Mania mukaan lukien hypomania
<b>Hermosto*</b>		Päänsärky Huimaus Unihäiriöt Makuaisin häiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Epileptiset kohtaukset (mukaan lukien epileptiset sarjakohtaukset; ks. kohta 4.4) Huimaus	Migreeni Koordinaatiohäiriöt Kävelyhäiriöt Hajuaistin häiriöt Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valekasvain (pseudotumor cerebri)	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät*</b>			Näköhäiriöt (esim. kahtena näkeminen)	Värinäköhäiriöt	
<b>Kuulo ja tasapainoelin*</b>			Tinnitus Kuulon menetys / heikentynyt kuulo		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Sydän**</b>			Takykardia		Ventrikulaarinen arytmia ja kääntyvien kärkien takykardia (lähinnä potilailla, joilla on QT-ajan pitenemiseen liittyviä riskitekijöitä), pidentynyt QT-aika EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
<b>Verisuonisto**</b>			Vasodilataatio Hypotensio Synkopee	Vaskuliitti	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja alavatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	Antibioottihoidon liittyvä koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
<b>Maksa ja sappi</b>		Transaminaasiarvojen suurentuminen Bilirubiiniarvojen suurentuminen	Maksan vajaatoiminta Keltaisuus Hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa yksittäistapauksissa) (ks. kohta 4.4)	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 - < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 - < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Esiintymistiheys ei tiedossa</b> (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		Ihottuma Kutina Urtikaria	Valoherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiat Erytema multiforme Erytema nodosum Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b>		Muskuloskeleta alinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu) Artralgia	Lihassärky Artriitti Lihaskouristusten ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashyökkös Jännetulehdus Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4) Myastenia gravis-oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta Hematuria Kristalluria (ks. kohta 4.4) Tubulointerstitiaalinen nefriitti		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*</b>		Astenia Kuume	Edeema Hikoilu (hyperhidroosi)		
<b>Tutkimukset</b>		Veren fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (potilailla, jotka käyttävät K-vitamiinin antagonistia)

\* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut,



kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat ja neuralgia, 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 lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

Tavallisten hätätoimenpiteiden, kuten mahalaukun tyhjentämisen ja sen jälkeen annetun aktiivihiihen, 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.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02

#### Vaikutustapa

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerisena valmisteena siprofloksasiinin bakteereja tuhoava vaikutus perustuu sekä tyypin II topoisomeraasin (DNA-gyraasin) ja tyypin IV topoisomeraasin

estoon, sillä bakteerien DNA:n replikaatio-, transkriptio-, korjaus- ja rekombinaatioprosessit tarvitsevat näitä isomeraaseja.

### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen-suhde

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

### Resistenssin mekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi *in-vitro* voi syntyä vaihteellisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien 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 lämpisysteet (yleistä *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin kohdalla) ja effluksimeکانismit saattavat vaikuttaa herkkyyteen siprofloksasiinille.

Qnr-geenin koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

### Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

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

### EUCAST-suositukset

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

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

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

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja siksi on hyvä tutustua paikallisiin resistenssitietoihin varsinkin vakavien infektioiden hoidon yhteydessä. Tarvittaessa on myös neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin yleisyys kyseenalaistaa lääkevalmisteen käyttökelpoisuuden joidenkin 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 RESISTENSIN KANNALTA MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b>

<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i>
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa. + Resistenssiarvo $\geq 50\%$ vähintään yhdessä EU-maassa (\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan (1): Inhaloitujen <i>Bacillus anthracis</i> -itiöiden aiheuttamien infektioiden kokeellisissa eläintutkimuksissa on todettu, että varhain altistuksen jälkeen aloitetut antibiootit ehkäisevät taudin syntyä, jos hoito on riittävän pitkä vähentämään itiöiden määrää infektointuneessa organismissa. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana penaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava penaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70–80 %.

12 tunnin välein suun kautta 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 (virtsaateissa, 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 (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

## Lapsipotilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on käytettävissä vain vähän.

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

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

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

### Artikulaarinen siedettävyyden

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Makrogoli 4000  
Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yhtä seuraavista primääripakkausmateriaaleista käytetään:

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Saksa

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

10129

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.10.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.11.2024

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciproxin 500 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 500 mg ciprofloxacin som ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Avlång, nästan vit eller lite gulaktig tablett.

Tablettens ena sida är märkt med 'CIP skåra 500' och den andra med 'BAYER'.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ciproxin 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.

Dessutom skall hänsyn tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

### Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
  - akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Vid akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) ska Ciproxin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
  - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
  - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinusit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
  - Okomplicerad akut cystit. Vid okomplicerad akut cystit ska Ciproxin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
  - Akut pyelonefrit
  - Komplicerade urinvägsinfektioner
  - Bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
  - gonokockuretrit och -cervicit orsakade av den för ciprofloxacin känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
  - epididymo-orkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
  - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*



- 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.

#### Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella 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 indikation, infektionens svårighetsgrad och var den sitter, den orsakande organismens känslighet för ciprofloxacin, patientens njurfunktion samt hos barn och ungdomar av patientens kroppsvikt.

Behandlingstidens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och det kliniska och bakteriologiska förloppet.

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.

### Vuxna

Indikationer		Dygnsdos (mg)	Total behandlingstid (inklusive eventuell initial parenteral ciprofloxacinbehandling)
Infektioner i de nedre luftvägarna		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 dygn
Infektioner i de övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinusit	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 dygn
	Kronisk suppurativ otitis media	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 dygn
	Malign extern otit	2 x 750 mg	28 dygn – 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad akut cystit	2 x 250 mg – 2 x 500 mg	3 dygn

Indikationer		Dygnsdos (mg)	Total behandlingstid (inklusive eventuell initial parenteral ciprofloxacinbehandling)
		Hos premenopausala kvinnor kan en engångsdos på 500 mg användas	
	Komplicerad cystit, akut pyelonefrit	2 x 500 mg	7 dygn
	Komplicerad pyelonefrit	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Minst 10 dygn, men i vissa särskilda fall (t.ex. abscesser) kan behandlingen fortsättas i mer än 21 dygn
	Prostatit	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	2–4 veckor (akut) – 4-6 veckor (kronisk)
Infektioner i genitalområdet	Uretrit och cervicit orsakade av gonocker då orsaken är den för ciprofloxacin känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg som engångsdos	1 dygn (engångsdos)
	Epididymo-orkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall som orsakats av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Minst 14 dygn
Infektioner i gastrointestinal kanalen och intraabdominella infektioner	Bakteriell diarré inklusive <i>Shigella</i> spp. med undantag av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1, empirisk behandling av turistdiarré	2 x 500 mg	1 dygn
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	2 x 500 mg	5 dygn
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	2 x 500 mg	3 dygn
	Tyfoidfieber	2 x 500 mg	7 dygn
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	5–14 dygn
Hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 dygn
Infektioner i skelett och leder		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	högst 3 månader
Patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges i kombination med någon annan lämplig antibakteriell behandling.		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Behandlingen ska fortsättas så länge neutropenin varar.
Profylax mot invasiva infektioner orsakade av <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg som engångsdos	1 dygn (engångsdos)

<b>Indikationer</b>	<b>Dygnsdos (mg)</b>	<b>Total behandlingstid (inklusive eventuell initial parenteral ciprofloxacinbehandling)</b>
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är kliniskt lämpligt. Läkemedelsbehandlingen ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	2 x 500 mg	60 dygn från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

### Pediatrik population

<b>Indikationer</b>	<b>Dygnsdos (mg)</b>	<b>Total behandlingstid (inklusive eventuell initial parenteral ciprofloxacinbehandling)</b>
Cystisk fibros	2 x 20 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 750 mg	10–14 dygn
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	2 x 10 mg/kroppsvikt i kg – 2 x 20 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 750 mg	10–21 dygn
Postexpositionsprofylax 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.	2 x 10 mg/kroppsvikt i kg – 2 x 15 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 500 mg	60 dygn från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Övriga svåra infektioner	2 x 20 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 750 mg	Enligt typ av infektion

### Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosen anpassas till sjukdomens svårighetsgrad och patientens kreatininclearance.

### Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

<b>Kreatininclearance [ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Serumkreatinin [µmol/l]</b>	<b>Oral dos [mg]</b>
> 60	< 124	Se normal dosering.
30–60	124–168	250–500 mg var 12:e timme
< 30	> 169	250–500 mg var 24:e timme
Hemodialyspatienter	> 169	250–500 mg var 24:e timme (efter dialys)
Peritonealdialyspatienter	> 169	250–500 mg var 24:e timme

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Dosering för barn med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte undersökts.

#### Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska och utan att tuggas. Tabletterna kan tas såväl i samband med måltid som på tom mage. Absorptionshastigheten av det verksamma ämnet ökar om tabletterna tas på tom mage. 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).

I svåra fall eller om patienten inte förmår svälja tabletter (t.ex. patienter som står på enteral nutrition) rekommenderas behandlingsstart med intravenöst administrerat ciprofloxacin tills 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, övriga kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidigt bruk 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 eller 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).

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

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

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

Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner eftersom effekten är otillräcklig.

##### Infektioner i genitalområdet

Gonokockuretrit och -cervicit, epididymo-orkit och inflammation i lilla bäckenet kan vara orsakade av fluorokinolonresistenta *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 behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med något annat lämpligt antibakteriellt läkemedel (t.ex. en cefalosporin), om inte ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dygn från behandlingens början ska valet av behandling omprövas.

#### Urinvägsinfektioner

Fluorokinolonresistensen hos *Escherichia coli* (den vanligaste patogenen som orsakar urinvägsinfektioner) varierar inom den Europeiska Unionen. Föreskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av fluorokinolonresistens hos *Escherichia coli*.

En singeldos ciprofloxacin, som kan användas vid okomplicerad cystit hos premenopausala kvinnor, förväntas ge lägre effekt jämfört med en behandling under längre tid. Detta är viktigt att ta hänsyn till med tanke på den ökande resistens *Escherichia coli* uppvisar gentemot kinoloner.

#### Intraabdominella infektioner

Det finns begränsade data avseende effekten av ciprofloxacin vid behandling av postkirurgiska 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 mikrobieläkemedel på basen av resultat från mikrobiologiska undersökningar.

#### Inhalationsanthrax

Användningen hos människa är baserad på *in-vitro*-känslighetsdata, experimentella djurdata samt en begränsad mängd humandata. Behandlande läkare ska ta del av nationella och/eller internationella konsensusdokument med avseende på behandling av anthrax.

#### Pediatrisk population

Ciprofloxacin ska användas i enlighet med officiella riktlinjer vid behandlingen av barn och ungdomar. En ciprofloxacinbehandling kan endast inledas av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

Ciprofloxacin har visat sig kunna orsaka artropati i vikt bärande leder under tillväxtfasen hos djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbelblind studie rörande användning av ciprofloxacin hos barn (ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; jämförande läkemedel: n = 349, medelålder = 6,2 år; åldersfördelning = 1–17 år) visar att förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati (bedömd på basen av ledrelaterade kliniska tecken och symtom) efter behandlingsdag 42 var 7,2 % respektive 4,6 %. Motsvarande förekomst av läkemedelsrelaterad artropati var 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. På grund av risk för biverkningar relaterade till leder och/eller kringliggande vävnader, ska behandling endast initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning (se avsnitt 4.8).

#### *Bronkopulmonella infektioner förknippade med cystisk fibros*

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 5–17 år. Erfarenheten gällande behandling av barn mellan 1 och 5 års ålder är mycket begränsad.

#### *Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit*

En ciprofloxacinbehandling kan övervägas vid urinvägsinfektioner i fall där annan behandling inte kan användas. Beslut om behandling ska fattas på basen av resultat från mikrobiologisk analys.

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1–17 år.

#### *Andra specifika svåra infektioner*

Andra svåra infektioner som uppfyller officiella riktlinjer och då noggrann risk/nytta- bedömning utförts, när annan behandling inte kan användas, eller efter konstaterad bristande effekt av konventionell behandling samt då mikrobiologiska analysresultat motiverar användning av ciprofloxacin.

Användningen av ciprofloxacin för specifika, svåra infektioner utöver dem som nämnts tidigare i detta avsnitt, har inte utvärderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

#### Överkänslighet

Överkänslighet och allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner, kan uppkomma efter en engångsdos (se avsnitt 4.8) och de kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppkommer, skall ciprofloxacinbehandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

#### Långvariga, eventuellt bestående, allvarliga läkemedelsorsakade biverkningar som försämrar funktionsförmågan

Långvariga (månader eller år) eller bestående biverkningar som stör funktionsförmågan har i mycket sällsynta fall rapporterats med kinoloner och fluorokinoloner. Dessa allvarliga biverkningar kan drabba olika organsystem och ibland riktas mot flera organsystem samtidigt (benbyggnad och muskler, nervsystem, psyke och sinnesorgan). Biverkningarna är oberoende av patientens ålder eller tidigare riskfaktorer. En ciprofloxacinbehandling ska omedelbart avbrytas vid upptäckt av initiala tecken eller symtom på vilken typ av allvarlig biverkning som helst. Dessutom ska patienterna instrueras att kontakta förskrivande läkare för närmare instruktioner.

#### Seninflammation och senruptur

Generellt sett skall ciprofloxacin inte användas hos patienter som tidigare haft sensjukdomar eller symtom i samband med kinolonbehandling. Ciprofloxacin kan dock i mycket sällsynta fall förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner vid tillfällen där konventionell behandling misslyckats eller vid bakterieresistens, och då beslutet baseras på mikrobiologisk analys av patogenen samt risk/nytta-bedömning, och då mikrobiologiska analysresultat motiverar användning av ciprofloxacin.

Seninflammation och senruptur (särskilt i, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilateralt, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner. Motsvarande skador 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 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 myastenia gravis

Ciprofloxacin skall användas med försiktighet hos patienter med myastenia gravis eftersom symtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

#### 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 Takayasu arterit, jättecellarterit, känt 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 plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

#### Synstörningar

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

#### Fotosensitivitet

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka ljuskänslighetsreaktioner. Patienter som tar ciprofloxacin skall rådask 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 skall användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder skall behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

#### 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).

#### 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 skall ciprofloxacinbehandlingen avslutas.

#### Hjärtat

Försiktighet bör iakttas 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 elektrolytrubbning (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, 4.5, 4.8 och 4.9).

#### 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.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För alla diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret.

#### Gastrointestinalsystemet

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 skall 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 skall 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 aptitlöshet, gulsot, mörk urin, klåda eller spänd buk) skall behandlingen avslutas.

#### 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. teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5).

#### Metotrexat

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

#### Interaktion med bakterologiska tester



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

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

##### Effekter av andra produkter på ciprofloxacin

###### Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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

###### 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 skall 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 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 serumkoncentrationerna 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<sub>max</sub> 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 tizanidines serumkoncentrationer (C<sub>max</sub>-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. Tizanidin ska inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3).

###### Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin. Detta kan sedan medföra ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexat-relaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning av dessa preparat 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 skall teofyllins serumkoncentrationer 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 ciklosporin administrerades samtidigt sågs en övergående ökning av serumkoncentrationen av kreatinin. På grund av detta så ska serumkreatininnivåerna monitoreras ofta (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

#### Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin och vitamin K-antagonister 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 oftare än vanligt under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenocumarol, fenprokoumon eller fluindion).

#### 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 liknande liknande 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 CYP450 1A2-isoenzymet, 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 strax efter samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

#### Lidokain

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig användning av lidokain och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, minskar clearance av intravenös lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandling tolereras 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 ökade cirka två gånger hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg sildenafil administrerad samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Därav bör försiktighet bör därför iaktas vid samtidig förskrivning av ciprofloxacin och sildenafil, med åtanke på riskern 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 agomelatinexoneringen. Även om det inte finns några kliniska data tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se ”Cytokrom P450” i avsnitt 4.4).

#### Zolpidem

Samtidig administrering av 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. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. 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 ledbrusket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3).

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

#### Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrusket 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 och därmed försämra patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

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

Biverkningar av Ciprofloxacin Bayer-behandling erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsföring (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.

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100 - < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 - < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Mykotiska super-infektioner			

<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>Blodet och lymfsystemet</b>		Eosinofili	Leukopeni Anemia Neutropeni Leukocytos Trombocytopeni Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livshotande) Benmärgs-depression (livshotande)	
<b>Immunsystemet</b>			Allergiska reaktioner Allergiskt ödem/ angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
<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>Psykiska störningar*</b>		Psykomotorisk hyperaktivitet/ agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (som potentiellt kan kulminera i självmordstankar, självmordsförsök eller självmord) (se avsnitt 4.4) Hallucinationer	Psykotiska reaktioner (som potentiellt kan kulminera i självmordstankar, självmordsförsök eller självmord) (se avsnitt 4.4)	Mani inklusive hypomani

<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>Centrala och perifera nervsystemet*</b>		Huvudvärk Yrsel Sömnstörningar Smakförändringar	Par- och dysestesi Hypestesi Tremor Kramper (inklusive status epilepticus; se avsnitt 4.4) Yrsel	Migrän Försämrad koordinationsförmåga Gångrubbing Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och benign intrakraniell tryckökning (pseudomotor cerebri)	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
<b>Ögon*</b>			Synrubbing (t.ex. dubbelseende)	Förvrängt färgseende	
<b>Öron och balansorgan*</b>			Tinnitus Hörsselförlust/ nedsatt hörsel		
<b>Hjärtat**</b>			Takykardi		Ventrikulär arytmi 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 Svimning	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 diarré inklusive pseudo membranös kolit (i mycket sällsynta fall livshotande) (se avsnitt 4.4.)	Pankreatit	

<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>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 Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<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 symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4) Tubulointerstitial nefrit		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*</b>		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
<b>Undersökningar</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, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom (inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstanker), minnes- och koncentrationssvårigheter 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 gjorda 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:

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

Symtom på överdos är 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 medicinskt 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 i princip minska absorptionen av ciprofloxacin vid en överdos.

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: 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.

## Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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 AUC och MIC.

## Resistensmekanism

*In vitro*-resistens mot ciprofloxacin kan erhållas genom process av stegvisa mutationer på målställen i både 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 Aeuerginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.

Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

## Spektrum av antibakteriell aktivitet

Brytpunkter separerar känsliga stammar från stammar med intermediär känslighet och de senare från resistenta stammar.

## EUCAST-rekommendationer

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 0,125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

1 *Staphylococcus spp.* - brytpunkter för ciprofloxacin relateras till högdosterapi.

\* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter. 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).

### **VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER**

Aeroba grampositiva mikroorganismer

*Bacillus anthracis* (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>Aerobiset gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>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>

<p><u>Anaeroba mikroorganismer</u> Med undantag för ovan listade</p>
<p><u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad <math>\geq 50\%</math> i minst ett EU-land (\$): Naturlig intermediär 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. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentell data tillsammans med begränsad humandata. 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, 500 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 1000 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 (urin, prostata, endometriet) där total koncentration överstiger de koncentrationer som uppnås i plasma.

### Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har iakttagits, vilka har identifierats som: desetylciprofloxacin (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 måttlig 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 (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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

Gångse 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 och 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:

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering:

Hypromellos  
Makrogol 4000  
Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ett av följande primärförpackningsmaterial används:

Genomskinlig färglös eller vit ogenomskinlig PVC/PVDC/Aluminium -blister.  
Genomskinlig färglös eller vit ogenomskinlig PP/Aluminium -blister.  
Aluminium/Aluminium -blister.

Förpackningsstorlekar: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

Bayer AG, 51368 Leverkusen, Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10129

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

Datum för det första godkännandet: 20.12.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 09.10.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.11.2024