

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ciprinol 2 mg/ml, infusioonilahus  
Ciprinol, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).  
50 ml, 100 ml ja 200 ml (1 viaal) infusioonilahust sisaldab vastavalt 100 mg, 200 mg ja 400 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).  
Üks 10 ml ampull infusioonilahuse kontsentraati sisaldab seega 100 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).

INN. *Ciprofloxacinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	50 ml infusioonilahus	100 ml infusioonilahus	200 ml infusioonilahus
Natrium	175,52 mg	351,03 mg	702,07 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus on selge, kollakas-rohekat värvi lahus.  
Infusioonilahuse kontsentraat on selge, kollakas-rohekat värvi lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ciprinol'i infusioonilahus on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Enne ravi alustamist tuleb erilist tähelepanu pöörata olemasolevale informatsioonile tsiprofloksatsiini resistentsuse kohta.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

*Täiskasvanud*

- Gramnegatiivsetest bakteritest põhjustatud alumiste hingamisteede infektsioonid:
  - kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemine.
- Tsiprofloksatsiini võib kasutada kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemise korral ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.
  - bronhopulmonaarsed infektsioonid tsüstilise fibroosi ja bronhekstaasia korral;
  - pneumoonia.
- Krooniline mädane keskkõrvapõletik.
- Kroonilise sinusiidi ägenemine, eriti kui need on põhjustatud gramnegatiivsetest bakteritest.
- Kuseteede infektsioonid:
  - äge tüsistumata tsüstiit.

Tsiprofloksatsiini võib kasutada ägeda tüsistumata tsüstiidi korral ainult juhul, kui nende infektsioonide raviks tavaliselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid on sobimatud.

- äge püelonefriit;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid;
- bakteriaalne prostatiit.
- Suguteede infektsioonid:
  - epididümiit-orhiit, sh *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud;
  - väikevaagnapõletik, sh *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.
- Mao-sooletrakti infektsioonid (nt reisikõhulahtisus).
- Kõhuõõne infektsioonid.
- Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud naha ja pehmete kudede infektsioonid.
- Pahaloomuline väliskõrvapõletik.
- Luude ja liigete infektsioonid.
- Siberi katku kopsuvorm (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi).

Tsiprofloksatsiini võib kasutada neutropeeniaga patsientidel, kellel on palavik, mis võib olla tingitud bakteriaalsest infektsioonist.

#### *Lapsed ja noorukid*

- *Pseudomonas aeruginosa* poolt põhjustatud bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosiga patsientidel.
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit.
- Siberi katku kopsuvorm (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi).

Vajadusel võib tsiprofloksatsiini kasutada lastel ja noorukitel raskete infektsioonide raviks.

Ravi võivad alustada ainult arstid, kellel on laste ja noorukite tsüstilise fibroosi ja/või raskete infektsioonide ravi kogemusi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Annustamine sõltub näidustusest, infektsiooni raskusest ja lokalisatsioonist, haigustekitajate tundlikkusest tsiprofloksatsiini suhtes, patsiendi neerufunktsioonist ja lastel ning noorukitel kehakaalust.

Ravi kestus sõltub haiguse raskusest ning selle kliinilisest ja bakterioloogilisest leiust.

Kliinilise näidustuse korral võib arst otsustada pärast intravenoosse ravi alustamist üle minna suukaudsele ravile tablettidega. Suukaudsele manustamisele peaks üle minema nii kiiresti kui võimalik.

Rasketel juhtudel või kui patsient ei ole võimeline tablette neelama (nt patsient, keda toidetakse enteraalselt), soovitatakse ravi jätkata intravenoosse tsiprofloksatsiiniga nii kaua, kuni on võimalik üle minna suukaudsele ravile.

Teatud tüüpi bakteriaalsete infektsioonide (nt *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* või *Staphylococci*) raviks võivad olla vajalikud tsiprofloksatsiini suuremad annused või koosmanustamine teiste sobivate antibakteriaalsete ravimitega.

Sõltuvalt kaasuvatest patogeenidest võib teatud infektsioonide (nt väikevaagnapõletik, kõhuõõne infektsioonid, infektsioonid neutropeeniaga patsientidel, luude ja liigete infektsioonid) raviks olla vajalik ka teiste vastavate antibakteriaalsete ravimite samaaegne manustamine.

#### *Täiskasvanud*

Näidustused	Ööpäevane annus	Ravi kogukestus (sealhulgas
-------------	-----------------	-----------------------------

		mg-des	võimalik esialgne parenteraalne ravi tsiprofloksatsiiniga)
Alumiste hingamisteede infektsioonid		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7...14 päeva
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Kroonilise sinusiidi ägenemine	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7...14 päeva
	Krooniline mädane keskkõrvapõletik	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7...14 päeva
	Pahaloomuline väliskõrvapõletik	400 mg kolm korda ööpäevas	28 päeva...3 kuud
Kuseteede infektsioonid	Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7...21 päeva, teatud juhtudel (abstsess) võib ravi jätkuda kauem kui 21 päeva
	Prostiit	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	2...4 nädalat (äge)
Suguelundite infektsioonid	Epididümiit-orhiit ja väikevaagnapõletik	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	Vähemalt 14 päeva
Mao-sooletrakti ja kõhuõõne infektsioonid	Diarröa, mis on põhjustatud bakteriaalsete patogeenide poolt, sh <i>Shigella spp.</i> va <i>Shigella dysenteriae</i> tüüp 1 ning raske „reisikõhulahtisuse“ empiiriline ravi	400 mg kaks korda ööpäevas	1 päev
	Diarröa, mis on põhjustatud patogeeni <i>Shigella dysenteriae</i> tüüp 1 poolt	400 mg kaks korda ööpäevas	5 päeva
	<i>Vibrio cholerae</i> põhjustatud diarröa	400 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
	Kõhutüüfus	400 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud kõhuõõne infektsioonid	400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	5...14 päeva
Naha ja pehmete kudede infektsioonid		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	7...14 päeva
Luude ja liigeste infektsioonid		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	Maksimaalselt 3 kuud
Arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist põhjustatud palavikuga neutropeenilised patsiendid. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos sobivate antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga vastavalt kohalikule juhisele		400 mg kaks kuni kolm korda ööpäevas	Ravi tuleb jätkata kogu neutroopenia esinemise aja
Siberi katku kopsuvormi ekspositsioonijärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes vajavad parenteraalset ravi. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet		400 mg kaks korda ööpäevas	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> ega kokkupuute kinnitust

alustada nii kiiresti kui võimalik		
------------------------------------	--	--

### Lapsed

Näidustused	Ööpäevane annus mg-des	Ravi kogukestus (sealhulgas võimalik esialgne parenteraalne ravi tsiprofloksatsiiniga)
Tsüstiline fibroos	10 mg/kg kohta kolm korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	10...14 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit	6...10 mg/kg kohta kolm korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	10...21 päeva
Siberi katku kopsuvormi ekspositsioonijärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes vajavad parenteraalset ravi. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik	10...15 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> 'ega kokkupuute kinnitust
Teised rasked infektsioonid	10 mg/kg kohta kolm korda ööpäevas, maksimaalne ühekordne annus on 400 mg	Vastavalt infektsiooni tüübile

### Eakad

Eakatele tuleb annuse määramisel arvestada infektsiooni raskusega ning patsiendi kreatiniini kliirensiga.

### Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Soovituslikud alg- ja säilitusannused neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele:

Kreatiniini kliirens [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Plasma kreatiniin [mikromol/l]	Intravenoosne annus [mg]
> 60	<124	vt tavaline annustamine
30...60	124...168	200...400 mg iga 12 tunni järel
< 30	>169	200...400 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi saavad patsiendid	>169	200...400 mg iga 24 tunni järel (pärast dialüüsi)
Peritoneaaldialüüsi saavad patsiendid	>169	200...400 mg iga 24 tunni järel

Halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Annustamist neeru- ja/või maksafunktsiooni kahjustusega lastel ei ole uuritud.

### Manustamisviis

Enne manustamist tuleb Ciprinol'i lahust visuaalset kontrollida võõrosakeste või värvimuutuse suhtes. Kasutada võib vaid selget ja osakestevaba lahust. Hägust lahust mitte kasutada.

Tsiprofloksatsiini manustatakse intravenoosse infusiooni teel. Lastel peab infusiooni kestuseks olema 60 minutit.

Täiskasvanutel on Ciprinol'i 400 mg annuse infusiooni kestuseks 60 minutit ning 200 mg annuse infusiooni kestuseks 30 minutit. Aeglane infusioon suurde veeni vähendab ebamugavustunnet patsiendil ja vähendab veeniärrituse riski. Infusioonilahust võib infundeerida otse või pärast segamist teise sobiliku infusioonilahusega (vt lõik 6.2).

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini koosmanustamine (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsiprofloksatsiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on varem esinenud kinolooni ja fluorokinolooni sisaldavate ravimite kasutamisel tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Nendel patsientidel tohib alustada ravi tsiprofloksatsiiniga ainult alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel ning pärast hoolikat kasu/riski hindamist (vt ka lõik 4.3).

#### Rasked infektsioonid ning grampositiivsetest ja anaeroobsetest patogeenidest põhjustatud segainfektsioonid

Tsiprofloksatsiini monoterapia ei sobi raskete infektsioonide ja oletatavalt grampositiivsete ning anaeroobsete patogeenide põhjustatud infektsioonide raviks. Selliste infektsioonide korral tuleb tsiprofloksatsiini kasutada koos teiste sobivate antibakteriaalsete ravimitega.

#### Streptokokk-infektsioonid (sealhulgas *Streptococcus pneumoniae*)

Vähese efektiivsuse tõttu ei soovitata tsiprofloksatsiini kasutada streptokokk-infektsioonide raviks.

#### Suguteede infektsioonid

Epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste põhjustajaks võib olla fluorokinolooni suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste korral tuleb tsiprofloksatsiini kasutada empiirilisel ainult koos mõne teise sobiva antibakteriaalse ravimiga (nt tsefalosporiin), välja arvatud, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae* esinemine on välistatud. Kui pärast kolmepäevast ravi kliinilist paranemist ei saavutata, tuleb ravi muuta.

#### Kuseteede infektsioonid

*Escherichia coli*, mis on sagedasim kuseteede infektsiooni põhjustav patogeen, resistentsus fluorokinoloonide suhtes varieerub Euroopa Liidu piires. Arstidel soovitatakse arvestada *Escherichia coli* piirkondliku resistentsuse esinemist fluorokinoloonide suhtes.

#### Kõhuõõne infektsioonid

Andmed tsiprofloksatsiini kasutamise kohta operatsioonijärgsete kõhuõõne infektsioonide raviks on puudulikud.

#### Reisikõhulahtisus

Tsiprofloksatsiini valikul peab arvestama teavet tsiprofloksatsiin-resistentsuse kohta vastavate patogeenide osas külastatavates riikides.

#### Luude ja liigeste infektsioonid

Sõltuvalt mikrobioloogilisest hindamisest tuleb tsiprofloksatsiini manustada kombinatsioonis teiste antimikroobsete ravimitega.

#### Siberi katku kopsuvorm

Ravimi kasutamine inimestel põhineb *in vitro* tundlikkusel ning loomkatsete andmetel ja inimestelt saadud piiratud andmetel. Seoses siberi katku raviga peavad raviarstid juhinduma riiklikest ja/või rahvusvahelistest juhenditest.

### Lapsed

Tsiprofloksatsiini kasutamisel lastel ja noorukitel tuleb järgida kohalikke ravijuhiseid. Ravi tsiprofloksatsiiniga tohib alustada vaid arst, kellel on kogemused tsüstilise fibroosi ja/või raskete infektsioonide ravimisel lastel ja noorukitel.

Noorloomadel on tsiprofloksatsiini kasutamisel tekkinud keharaskust kandvate liigete artropaatiad. Ohutusandmete põhjal, mis saadi randomiseeritud topeltpime-uuringust tsiprofloksatsiini kasutamisel lastel (tsiprofloksatsiin: n = 335, keskmine vanus = 6,3 aastat; võrdlusravimid: n=349, keskmine vanus 6,2 aastat; vanusevahemik 1 kuni 17 aastat) ilmnas 42. päevaks ravimiga arvatavalt seotud artropaatia (eristatud liigestega seotud kliinilistest nähtudest ja sümptomitest), mille esinemissagedus oli vastavalt 7,2% ja 4,6%. Ravimiga seotud artropaatia esinemissagedus 1-aastase jälgimise lõpus oli vastavalt 9,0% ja 5,7%. Ravimiga seotud artropaatia esinemissageduse suurenemine ajas ei olnud gruppide vahel statistiliselt oluline. Liigete ja/või ümbritsevate kudede võimalike kõrvaltoimete tõttu tohib ravi alustada ainult pärast kasu/riski suhte hoolikat kaalumist (vt lõik 4.8).

### Bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral

Kliinilistesse uuringutesse on kaasatud lapsi ja noorukeid vanuses 5...17 eluaastat. Kogemused 1...5 aastaste laste ravimisel on piiratud.

### Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja püelonefriit

Tsiprofloksatsiini kasutamist kuseteede infektsioonide korral tuleb kaaluda vaid juhul, kui teisi ravimeid ei saa kasutada. Ravi peab põhinema mikrobioloogiliste uuringute tulemustel. Kliinilistesse uuringutesse on kaasatud lapsi ja noorukeid vanuses 1...17 eluaastat.

### Muud spetsiifilised rasked infektsioonid

Tsiprofloksatsiini kasutamine võib olla põhjendatud mikrobioloogiliste uuringute tulemuste põhjal ka muude raskete infektsioonide raviks kooskõlas kohalike ravijuhistega või pärast ravi kasulikkuse ja sellega seotud riskide hoolikat hindamist, kui teisi ravimeid ei ole võimalik kasutada või kui tavapärane ravi on ebaõnnestunud.

Tsiprofloksatsiini kasutamist spetsiifiliste raskete infektsioonide korral, mida ei ole ülevalpool mainitud, ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud ning kliiniline kogemus on piiratud. Seepärast peab nende infektsioonidega patsientide ravimisel olema ettevaatlik.

### Ülitundlikkus

Pärast ühekorde annuse manustamist võib esineda ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktoidseid reaktsioone, mis võivad olla eluohtlikud (vt lõik 4.8). Sellise reaktsiooni tekkimisel peab katkestama tsiprofloksatsiini kasutamise ning alustama sobiva medikamentoosse raviga.

### Lihask-skeletisüsteem

Tsiprofloksatsiini ei kasutata üldjuhul patsientidel, kellel on anamneesis kinoloonraviga seotud kõõlusepõletik/-haigus. Väga harvadel juhtudel on siiski pärast haigustekitaja mikrobioloogilist analüüsi ja riski/kasu suhte hindamist määratud tsiprofloksatsiini ka sellistele patsientidele teatud raskete infektsioonide raviks, eriti standardravi ebaõnnestumise või bakteri resistentsuse korral, kui mikrobioloogiliste analüüside tulemused õigustavad tsiprofloksatsiini kasutamist.

### Kõõlusepõletik ja kõõluserebend

Kõõlusepõletik ja kõõluserebend (peamiselt Achilleuse kõõlus, kuid mitte ainult), mõnikord kahepoolne, võib tekkida juba 48 tunni jooksul pärast ravi alustamist kinoloonide ja fluorokinoloonidega, kuid teatatud on ka kuni mitu kuud pärast ravi lõpetamist esinenud juhtudest. Kõõlusepõletiku ja -rebendi tekkerisk on suurem eakatel, neerukahjustusega patsientidel, siirdatud elundiga patsientidel ja samaaegselt kortikosteroididega ravitavatel patsientidel. Seetõttu tuleb vältida kortikosteroidide samaaegset kasutamist.

Kõõlusepõletiku esimeste nähtude (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravimeetodit. Kahjustatud jäset (jäsemeid) tuleb nõuetekohaselt

ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroide kasutada.

Tsiprofloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on *Myasthenia gravis*, sest sümptomid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

#### Aordianeürüsm -ja dissektsioon ja südameklapi regurgitatsioon/puudulikkus

Epidemioloogilised uuringud näitavad fluorokinoloonide manustamise järgset suurenenud aordianeürüsmi -ja dissektsiooni riski, eriti eakatel patsientidel, ning suurenenud aordi -ja mitraalklapi regurgitatsiooni riski.

Fluorokinoloonide kasutanud patsientidel on teatatud aordianeürüsmi- ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sh letaalse lõppega), ja mistahes südameklapi regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.8).

Seepärast tohib fluorokinoloonide kasutada ainult pärast hoolikat kasulikkuse ja riski suhte hindamist ning muude ravivõimaluste kaalumist patsientidel, kellel on perekonnaanamneesis aneurüsm või kaasasündinud südameklapi häire või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeürüsm -ja/või dissektsioon või südameklapi häire või esinevad muud riskitegurid või –seisundid, mis soodustavad

- aordianeürüsmi-ja dissektsiooni ja südameklapi regurgitatsiooni/puudulikkust (nt sidekoehaigused nagu Marfani sündroom või lisaks, Ehlersi-Danlosi sündroom, Turneri sündroom, Becheti tõbi, hüpertensioon, reumatoidartriit) või lisaks
- aordianeürüsmi-ja dissektsiooni (nt vaskulaarsed häired nagu Takayasu arteriit või hiidrakuline arteriit või teadaolev ateroskleroos või Sjögreni sündroom) või lisaks
- südameklapi regurgitatsiooni/puudulikkust (nt nakkuslik endokardiit).

Samuti võib samaaegsete süsteemsete kortikosterooidide kasutamine suurendada aordianeürüsmi- ja dissektsiooni ning ka aordirebendi riski.

Patsiente peab juhendama äkki tekkinud kõhu-, rindkere- või seljavalu korral kohe erakorralise meditsiini osakonna arsti poole pöörduma.

Patsientidele tuleb soovitada viivitamatult arsti poole pöörduda, kui neil tekib äge hingamispuudulikkus, varasemalt mitte esinenud südamepekslemine ning kõhupiirkonna või alajäsemete turse.

#### Valgustundlikkus

Tsiprofloksatsiini kasutamisel on tekkinud valgustundlikkusreaktsioone. Tsiprofloksatsiini kasutavatele patsientidele tuleb soovitada ravi ajal vältida ereda päikesevalguse või ultraviolettkiirguse otsest mõju (vt lõik 4.8).

#### Nägemiskahjustus

Kui nägemine halveneb või kui on tunda toimet silmadele, peab otsekohe konsulteerima silmaarstiga.

#### Kesknärvisüsteem

Teadaolevalt soodustab kinoloonide kasutamine krampihoogude teket või alandab krampide tekkimise läve. Tsiprofloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel, kuna see võib soodustada krampihoogude teket. Krampihoo tekkimisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga lõpetada (vt lõik 4.8). Psühhiaatrilised reaktsioonid võivad tekkida isegi peale esimese tsiprofloksatsiini annuse manustamist. Harvadel juhtudel võib stress või psühhos kujuneda ennastohustavaks käitumiseks. Sellistel juhtudel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada.

#### Pikaajalised, puuet põhjustavad ja potentsiaalselt pöördumatud tõsised kõrvaltoimed

Kinolooni ja fluorokinolooni saavatel patsientidel (nende east ja olemasolevatest riskiteguritest olenemata) on väga harva teatatud pikaajalistest (kuid või aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme (lihased, luustik, närvisüsteem, psüühika ja meelelundid). Mis tahes tõsise kõrvaltoime esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb tsiprofloksatsiini manustamine kohe lõpetada, patsiendile tuleb soovitada konsulteerida ravimi määranud arstiga nõu saamiseks.

#### Perifeerne neuropaatia

Kinoloone ja fluorokinoloone saanud patsientidel on teatatud sensoorse või somotoorse polüneuropaatia juhtudest, mis avaldusid paresteesia, hüpesteesia, düsesteesia või nõrkusena. Vältimaks pöördumatute seisundite teket, tuleb patsiente, kes saavad ravi tsiprofloksatsiiniga juhendada, et kui neil tekivad neuropaatia sümptomid nt valu, põletustunne, surin, tuimus või nõrkus, siis nad teavitaksid sellest oma arsti enne ravi jätkamist (vt lõik 4.8).

#### Südame häired

Fluorokinoloonide, sh tsiprofloksatsiini kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust, kui patsiendil on QT-intervalli pikendamise teadaolevaid riskifaktoreid, näiteks:

- kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom;
- teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid);
- elektrolüütide korrigeerimata tasakaaluhäire (nt hüpokaleemia, hüpomagneseemia);
- eakad;
- südamehaigus (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt, bradükardia).

Eakad patsiendid ja naised võivad olla tundlikumad QTc-intervalli pikendavate ravimite suhtes. Seetõttu tuleb fluorokinoloonide (sh tsiprofloksatsiin) kasutamisel nendes populatsioonides olla ettevaatlik. (vt lõik 4.2 “Eakad”, lõik 4.5, 4.8, 4.9).

#### Düsglükeemia

Sarnaselt kõigile kinoloonidele on teatatud vere glükoosisalduse häiretest (sh hüpoglükeemia ja hüperglükeemia) (vt lõik 4.8), peamiselt diabeetikutel, kes saavad samaaegset ravi suukaudsete hüpoglükeemiliste ainete (nt glibenklamiid) või insuliiniga. Teatatud on hüpoglükeemilise kooma juhtudest. Diabeetikutel on soovitatav hoolikalt jälgida vere glükoosisaldust.

#### Seedetrakt

Kui ravi ajal või pärast ravi (isegi mitu nädalat peale ravi) tekib raske ja püsiv kõhulahtisus, võib see viidata antibiootikumravist tingitud koliidile (eluohtlik, võimaliku fataalse lõppega), mis vajab otsekohest ravi (vt lõik 4.8). Sellistel juhtudel tuleb tsiprofloksatsiini kasutamine koheselt lõpetada ja alustada asjakohase raviga. Antiperistaltiliste ravimite kasutamine on sellisel juhul vastunäidustatud.

#### Neerud ja kuseteed

Teatatud on tsiprofloksatsiini kasutamisega seotud kristalluuriast (vt lõik 4.8). Tsiprofloksatsiini kasutamise ajal tuleb tagada patsiendi küllaldane hüdreeritus ning vältida uriini muutumist ülemäära leeliseliseks.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Kuna tsiprofloksatsiin eritub neerude kaudu peamiselt muutumatu kujul, on neerufunktsiooni häirega patsientidel vajalik annuse kohandamine nagu on kirjeldatud lõigus 4.2, et vältida tsiprofloksatsiini kumuleerumise tõttu kõrvaltoimete tekke suurenemise ohtu.

#### Maks ja sapiteed

Seoses tsiprofloksatsiini kasutamisega on teatatud maksanekroosist ja eluohtlikust maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Mistahes maksahaiguse nähtude tekkimisel (nt anoreksia, ikterus, tume uriin, pruritus või pingetunne kõhus) tuleb ravi katkestada.

#### Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus

Patsientidel, kellel esineb glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi puudulikkus, on teatatud seoses tsiprofloksatsiini kasutamisega hemolüütiliste reaktsioonide tekkest. Tsiprofloksatsiini kasutamist nendel patsientidel tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui võimalik saadav kasu kaalub üles potentsiaalselt tekkiva riski. Sellisel juhul tuleb patsienti jälgida võimaliku hemolüüsi tekke suhtes.

#### Resistentsus

Tsiprofloksatsiini ravi ajal või peale seda võib isoleerida tsiprofloksatsiinile resistentsed bakterid, koos ilmse superinfektsiooni tekkega või ilma. Eriti suur on risk resistentsete bakterite tekkeks pikaajalise



ravi korral, haiglatekkeliste infektsioonide ravimisel ja/või *Staphylococcus*´e ja *Pseudomonas*´e põhjustatud infektsioonide ravimisel.

#### Tsütokroom P450

Tsiprofloksatsiin inhibeerib CYP1A2, mistõttu võib samaaegselt manustatavate selle ensüümi vahendusel metaboliseeritavate ravimite (nt teofülliin, klosapiin, ropinirool, tisanidiin, duloksetiin, agomelatiin) kontsentratsioon plasmas suurened. Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini koosmanustamine on vastunäidustatud. Seetõttu tuleb patsiente, kes kasutavad neid ravimeid samaaegselt koos tsiprofloksatsiiniga hoolikalt jälgida üleannustamise kliiniliste sümptomite suhtes, samuti võib olla vajalik ravimite kontsentratsioonide (nt teofülliini) määramine seerumis.

#### Metotreksaat

Tsiprofloksatsiini samaaegne kasutamine koos metotreksaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Toime analüüsidele

Tsiprofloksatsiini saavatel patsientidel võib tsiprofloksatsiini *in vitro* aktiivsus *Mycobacterium tuberculosis*´e suhtes anda valenegatiivseid bakterioloogiliste analüüside tulemusi.

#### Manustamiskoha reaktsioonid

Tsiprofloksatsiini intravenoosel manustamisel on teatatud paiksetest süstekoha reaktsioonidest. Need reaktsioonid tekivad sagedamini, kui infusiooniaeg on 30 minutit või vähem. Need võivad ilmneda paiksete nahareaktsioonidena, mis kaovad kiiresti infusiooni lõpetamisel. Edaspidine intravenoosne manustamine ei ole vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui reaktsioonid tekivad taas või halvenevad.

#### Eriline teave mõningate koostisainete suhtes

##### Infusioonilahuse kontsentraat

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23mg) naatriumi ühes ampullis, see tähendab on põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

##### Infusioonilahus

Üks vial 50 ml infusioonilahusega sisaldab 175,52 mg naatriumi, mis on võrdne 8,78%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest.

Üks vial 100 ml infusioonilahusega sisaldab 351,03 mg naatriumi, mis on võrdne 17,55%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest.

Üks vial 200 ml infusioonilahusega sisaldab 702,07 mg naatriumi, mis on võrdne 35,10%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest.

Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 105,3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ciprinol 2 mg/ml infusioonilahust peetakse suure naatriumisaldusega ravimiks. Sellega tuleb arvestada neil, kes on madala soola- või naatriumisaldusega dieedil.

#### Naatriumkloriidi koormus

Patsientide puhul, kelle jaoks on soola manustamine meditsiiniline probleem (patsiendid südame paispuudulikkusega, neerupuudulikkusega, nefrootilise sündroomiga jne), tuleb arvestada naatriumi lisakoormusega (naatriumkloriidi sisaldus, vt lõik 2).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Teiste ravimite toime tsiprofloksatsiinile:

##### Ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli

Sarnaselt teistele fluorokinolonidele, tuleb tsiprofloksatsiini kasutamisel rakendada ettevaatust, kui patsient saab ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, makroliidid, antipsühhootikumid - vt lõik 4.4).

### *Probenetsiid*

Probenetsiid inhibeerib tsiprofloksatsiini eritumist neerude kaudu. Probenetsiidi ja tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine suurendab tsiprofloksatsiini kontsentratsiooni seerumis.

### *Metoklopramiid*

Metoklopramiid kiirendab (suukaudse) tsiprofloksatsiini imendumist, mistõttu lüheneb aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni. Tsiprofloksatsiini biosaadavust see ei mõjuta.

### *Omeprasool*

Tsiprofloksatsiini samaaegsel manustamisel koos omeprasooli sisaldavate ravimitega on tulemuseks tsiprofloksatsiini C<sub>max</sub> ja AUC kerge vähenemine.

### *Tsiprofloksatsiini toime teistele ravimitele:*

#### *Tisanidiin*

Tisanidiini ei tohi koos tsiprofloksatsiiniga manustada (vt lõik 4.3). Tervetega läbiviidud kliinilises uuringus suurenes tisanidiini samaaegsel manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga tisanidiini kontsentratsioon seerumis (C<sub>max</sub> tõus: 7-kordne, vahemik: 4...21-kordne; AUC tõus: 10-kordne, vahemik: 6...24-kordne), mis on seotud suurenenud hüpotensiivse ja sedatiivse toimega.

#### *Metotreksaat*

Samaaegne tsiprofloksatsiinravi võib pärssida metotreksaadi tubulaarset transporti neerudes, mis võib suurendada metotreksaadi sisaldust seerumis ja sellega seotud toksiliste reaktsioonide riski. Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

#### *Teofülliin*

Tsiprofloksatsiini ja teofülliooni samaaegne manustamine võib soovimatult suurendada teofülliooni kontsentratsiooni seerumis. See võib viia teofülliinist põhjustatud kõrvaltoimete tekkeni, mis võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud või surmaga lõppeda. Samaaegsel manustamisel tuleb kontrollida teofülliooni kontsentratsiooni seerumis ning vajadusel teofülliooni annust vähendada (vt lõik 4.4).

#### *Teised ksantiini derivaadid*

Tsiprofloksatsiini ja kofeiini või pentoksüfülliini (okspentifülliin) samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud nende ksantiini derivaatide kontsentratsioonide tõusu seerumis.

#### *Fenütoiin*

Tsiprofloksatsiini ja fenütoiini samaaegse manustamise tagajärjel võib fenütoiini kontsentratsioon vereseerumis tõusta või langeda, seetõttu on soovitatav ravimi kontsentratsiooni jälgida.

#### *Tsüklosporiin*

Tsüklosporiini sisaldavate ravimite ja tsiprofloksatsiini samaaegsel manustamisel täheldati mööduvat kreatiini sisalduse suurenemist seerumis. Seetõttu on vajalik nendel patsientidel sageli (kaks korda nädalas) kontrollida kreatiini sisaldust seerumis.

#### *K-vitamiini antagonistid*

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine K-vitamiini antagonistidega võib suurendada selle antikoagulaativseid toimeid. Riskiaste võib muutuda sõltuvalt patsiendi olemasolevast infektsioonist, vanusest ja üldseisundist. Nii on tsiprofloksatsiini toimet INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv) väärtuse suurenemisse raske hinnata.

Tsiprofloksatsiini ja K-vitamiini antagonistide (nt varfariin, atsenokumarool, fenprokumoon või fluindioon) samaaegse manustamise ajal ja natuke aega pärast manustamist tuleb INR taset korduvalt kontrollida.

#### *Duloksetiin*

Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et duloksetiini samaaegne kasutamine koos CYP4501A2

isoensüümi tugevate inhibiitoritega nagu fluvoksamiin võib põhjustada duloksetiini AUC ja  $C_{max}$  suurenemist. Ehkki tsiprofloksatsiiniga puuduvad kliinilised andmed võimalike koostoimete kohta, võib samaaegsel manustamisel oodata samasuguseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

#### *Ropinirool*

Kliinilises uuringus täheldati, et tsiprofloksatsiini manustamisel koos ropinirooliga, mis on mõõdukas CYP4501A2 isoensüüm, suurenes ropinirooli  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 60% ja 84%. Tsiprofloksatsiini ja ropinirooli samaaegse manustamise ajal ja mõnda aega pärast manustamist on soovitatav jälgida ropinirooliga seotud kõrvaltoimete teket ning vajadusel annust kohandada (vt lõik 4.4).

#### *Lidokaiin*

Tervetel uuritavatel on tõestatud, et lidokaiini sisaldavate ravimite kasutamine koos tsiprofloksatsiiniga, mis on CYP4501A2 isoensüümi mõõdukas inhibiitor, vähendab intravenoosse lidokaiini kliirensit 22% võrra. Ehkki lidokaiinravi taluti hästi, võib samaaegsel manustamisel esineda kõrvaltoimeid, mis kaasnevad tsiprofloksatsiini koostoimetelega.

#### *Klosapiin*

Tsiprofloksatsiini 250 mg annuse ja klosapiini samaaegse manustamise järel 7 päeva jooksul suurenes klosapiini ja N-desmetüülklosapiini kontsentratsioon seerumis vastavalt 29% ja 31%.

Tsiprofloksatsiini ja klosapiini samaaegse manustamise ajal ja mõnda aega pärast manustamist soovitatakse patsienti kliiniliselt jälgida ning vajadusel klosapiini annust kohandada (vt lõik 4.4).

#### *Sildenafil*

Pärast 50 mg sildenafili ja 500 mg tsiprofloksatsiini samaaegset suukaudset manustamist tervetele uuritavatele suurenesid sildenafili  $C_{max}$  ja AUC ligikaudu kaks korda. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust tsiprofloksatsiini ja sildenafili samaaegsel väljakirjutamisel, arvestades kasu-riski suhtega.

#### *Agomelatiin*

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et tugev CYP450 1A2 isoensüümi inhibiitor fluvoksamiin inhibeerib märgatavalt agomelatiini metabolismi, suurendades agomelatiini ekspositsiooni 60 korda. Kuigi kliinilised andmed võimaliku koostoime kohta mõõduka CYP450 1A2 inhibiitori tsiprofloksatsiiniga puuduvad, on samaaegsel manustamisel arvatavasti sarnased toimed (vt lõik 4.4 - *Tsütokroom P450*).

#### *Zolpideem*

Tsiprofloksatsiini samaaegsel kasutamisel võib zolpideemi tase veres tõusta ja nende samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Olemasolevad andmed tsiprofloksatsiini manustamise kohta rasedatele ei viita tsiprofloksatsiini väärearenguid põhjustavatele omadustele ega loote/vastsündinu toksilisusele. Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Kinoloonidega kokkupuutunud noorloomadel ja loomaloodetel on täheldatud toimet väljaarenemata kõhredele, seega ei saa välistada ravimi kahjustavat toimet väljaarenemata inimorganismi/loote liigesekõhredele (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida tsiprofloksatsiini kasutamist raseduse ajal.

### Imetamine

Tsiprofloksatsiin eritub rinnapiima. Liigeskahjustuse võimaliku riski tõttu ei tohi tsiprofloksatsiini imetamise ajal kasutada.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi neuroloogiliste toimete tõttu võib tsiprofloksatsiin mõjutada reaktsioonikiirust. Seega võib autojuhtimine ja masinate käsitlemise võime olla häiritud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, mööduv transaminaaside aktiivsuse tõus, nahalööve ning süste- ja infusioonikoha reaktsioonid.

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse jälgimise käigus kogutud tsiprofloksatsiini (suukaudne, intravenoosne ja üleminek ühelt teiselt) kõrvaltoimed on loetletud all esinemissageduste järgi. Sageduse analüüsimisel võeti arvesse andmeid nii suukaudse kui intravenoosse manustamise kohta.

- **Sage** ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- **Aeg-ajalt** ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- **Harv** ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- **Väga harv** ( $< 1/10\ 000$ )
- **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Mükootilised superinfektsioonid
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Eosinofiilia
<i>Harv</i>	Leukopeenia, aneemia, neutropeenia, leukotsütoos, trombotsütopeenia, trombotsüteemia
<i>Väga harv</i>	Hemolüütiline aneemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia (eluohtlik), luuüdi depressioon (eluohtlik)
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
<i>Harv</i>	Allergiline reaktsioon, allergiline ödeem/angioödeem
<i>Väga harv</i>	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk (eluohtlik) (vt lõik 4.4), seerumtõve sarnane reaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
<i>Teadmata</i>	Antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom ( <i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone, SIADH</i> )
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Anoreksia
<i>Harv</i>	Hüperglükeemia, hüpoglükeemia (vt lõik 4.4)
<i>Teadmata</i>	Hüpoglükeemiline kooma (vt lõik 4.4)
<b>Psühhiaatrilised häired**</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Psühhomotoorne hüperaktiivsus/agiteeritus
<i>Harv</i>	Segasus jadesorientatsioon, ärevus, hirmunenäod, depressioon (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikatse ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4), hallutsinatsioonid
<i>Väga harv</i>	Psühhootilised reaktsioonid (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikatse ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4)
<i>Teadmata</i>	Mania, hüpomaania
<b>Närvisüsteemi häired**</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Peavalu, pearinglus, unehäired, maitsetundlikkuse häired
<i>Harv</i>	Paresteesia, düsesteesia, hüpesteesia, treemor, krambihood (vt lõik 4.4), vertiigo
<i>Väga harv</i>	Migreen, koordinatsioonihäired, kõnnaku häired, haistmisnärvide häired, intrakraniaalne hüpertensioon ja aju pseudotuumor
<i>Teadmata</i>	Perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia (vt lõik 4.4)
<b>Silma kahjustused**</b>	
<i>Harv</i>	Nägemishäired (nt diploopia)
<i>Väga harv</i>	Värvitaju häired
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused**</b>	
<i>Harv</i>	Tinnitus, kuulmise kadu/halvenenud kuulmine

<b>Südame häired***</b>	
<i>Harv</i>	Tahhükardia
<i>Teadmata</i>	Ventrikulaarne arütmia ja <i>torsade de pointes</i> (teatati ülekaalukalt patsientidel, kellel olid riskifaktorid QT-intervalli pikenemiseks), QT-intervalli pikenemine EKG-s (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
<b>Vaskulaarsed häired***</b>	
<i>Harv</i>	Vasodilatsioon, hüpotensioon, süngoop
<i>Väga harv</i>	Vaskuliit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
<i>Harv</i>	Düspnoe (sh astmaatiline seisund)
<b>Seedetrakti häired</b>	
<i>Sage</i>	Iiveldus, kõhulahtisus
<i>Aeg-ajalt</i>	Oksendamise, seedetrakti ja abdominaalsed valud, düspepsia, kõhugaasid
<i>Harv</i>	Antibiootikumidega seotud kõhulahtisus ja pseudomembranoosne koliit (väga harva võimaliku fataalse lõpuga) (vt lõik 4.4)
<i>Väga harv</i>	Pankreatiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Transaminaaside aktiivsuse tõus, bilirubiinitaseme tõus
<i>Harv</i>	Maksakahjustus, kolestaatiline ikterus, hepatiit
<i>Väga harv</i>	Maksanekroos (väga harva areneb eluohtlikuks maksapuudulikkuseks) (vt lõik 4.4)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve, sügelus, urtikaaria
<i>Harv</i>	Valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4)
<i>Väga harv</i>	Petehhiad, multiforme erüteem, nodoosne erüteem, Stevensi –Johnsoni sündroom (potentsiaalselt eluohtlik), toksiline epidermaalne nekrolüüs (potentsiaalselt eluohtlik)
<i>Teadmata</i>	Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused**</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Lihaskahjustus (nt jäsemete valu, seljavalu, valu rinnus), artralgia
<i>Harv</i>	Müalgia, artriit, lihastoonuse tõus ja krampid
<i>Väga harv</i>	Lihasnõrkus, tendiniit, kõõluserebend (valdavalt Achilleuse kõõlus) (vt lõik 4.4), <i>myasthenia gravis</i> 'e sümptomite süvenemine (vt lõik 4.4)
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Neerude valu, hematuuria, äge neerupuudulikkus, saenenud urineerimine
<i>Teadmata</i>	Krooniline neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Neerukahjustus
<i>Harv</i>	Neerupuudulikkus, hematuuria, kristalluuria (vt lõik 4.4), tubulointerstitsiaalne nefriit
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Asteenia, palavik
<i>Harv</i>	Turse, higistamine (hüperhidroos)
<b>Uuringud</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres
<i>Harv</i>	Amülaasi aktiivsuse tõus
<i>Teadmata</i>	INR väärtuse suurenemine (patsientidel, kes saavad raviks K-vitamiini antagonistide)

\* esialgne sõnastus hindamisaruande järgi, viiakse vastavusse ravimiohutuse järelevalve töörihma lõpliku sõnastusega. Nendest kõrvaltoimetest teavitati turuletulekujärgsel perioodil ning need ilmsesid peamiselt patsientidel, kellel oli risk QT-intervalli pikenemiseks (vt lõik 4.4).

\*\* Olemasolevatest riskiteguritest (vt lõik 4.4) olenemata on mõnel juhul kinoloonide ja fluorokinoloonide kasutamisega seoses väga harvadel juhtudel teatatud pikaajalistest (kuni kuid või

aastaid kestvad), puuet põhjustavatest ja potentsiaalselt pöördumatutest tõsistest kõrvaltoimetest, mis kahjustavad erinevaid ja vahel mitmeid organsüsteeme ja meeleelundeid (sh sellised kõrvaltoimed nagu kõõlusepõletik, kõõluserebend, artralgia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsmis- ja haistmishäired).

\*\*\* Fluorokinoloonid kasutanud patsientidel on teatatud aordianeürüsmi- ja dissektsiooni juhtudest, millele on mõnikord järgnenud tüsistus aordi lõhkemise näol (sh letaalse lõppega), ja mistahes südameklapi regurgitatsiooni/puudulikkuse juhtudest (vt lõik 4.4).

Järgmised kõrvaltoimed esinesid sagedamini patsientidel, kes said ravi intravenoosselt või üleminekuga intravenoosselt suukaudsele ravile.

<b>Sage</b>	Oksendamine, mööduv transaminaaside aktiivsuse tõus, nahalööve
<b>Aeg-ajalt</b>	Trombotsütopeenia, trombotsüteemia, segasus ja desorientatsioon, hallutsinatsioonid, paresteesia, düsesteesia, krampid, vertiigo, nägemishäired, kuulmiskadu, tahhükardia, vasodilatatsioon, hüpotensioon, mööduv maksakahjustus, kolestaatiline ikterus, neerupuudulikkus, turse
<b>Harv</b>	Pantsütopeenia, luuüdi depressioon, anafülaktiline šokk, psühhootilised reaktsioonid, migreen, haistmisnärvide häired, kuulmiskahjustus, vaskuliit, pankreatiit, maksanekroos, petehhia, kõõluserebend

#### Lapsed

Arropaatia juhud, mida on eelnevalt mainitud, põhinevad andmetel, mis on saadud täiskasvanutega läbiviidud uuringutest. On teateid, et lastel esineb artropaatiat sageli (vt lõik 4.4).

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Üleannuse korral kuni 12 g on teatatud kergetest toksilisuse sümptomitest. Ägeda üleannustamise korral kuni 16 g on teatatud ägeda neerupuudulikkuse tekkest.

Üleannustamise sümptomid on peeringlus, treemor, peavalud, väsimus, krampid, hallutsinatsioonid, segasus, ebamugavustunne kõhus, maksa- ja neerukahjustus, samuti kristalluuria, hematuuria. On teatatud pöörduvast neerutoksilisusest.

#### Ravi

Peale rutiinsete esmaabimeetmete, on soovitatav jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas uriini pH ja happelisust, et vältida kristalluuria teket. Patsiente tuleb hoida hüdreerituna. Kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad antatsiidid võivad üledoseerimisel teoreetiliselt vähendada tsiprofloksatsiini imendumist.

Ainult väike kogus tsiprofloksatsiini (<10%) eemaldub organismist hemo- või peritoneaaldialüüsiga.

## **5. FARMAKOLOOGLISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: fluorokinoloonid, ATC-kood: J01MA02

#### Toimemehhanism

Fluorokinolooni tüüpi antibiootikumina tuleb tsiprofloksatsiini bakteritsiidne toime nii topoisomeraas II (DNA-güraas) ja topoisomeraas IV inhibeerimisest, mis on vajalik bakteri DNA replikatsiooniks,

transkriptsiooniks, parandamiseks ja taasühendamiseks.

#### Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe

Efektiivsus sõltub põhiliselt tsiprofloksatsiini maksimaalse seerumikontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) vahelisest suhtest bakteriaalse patogeeni suhtes ning kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja MIC vahelisest suhtest.

#### Resistentsuse mehhanism

*In vitro* resistentsus tsiprofloksatsiini suhtes võib olla omandatud järk-järgulise protsessina nii DNA-güraasi kui topoisomeraas IV genoomi muteerumisel. Tsiprofloksatsiini ristresistentsus teiste fluorokinolonidega on varieeruv. Üksikud mutatsioonid ei põhjusta tavaliselt kliinilist resistentsust, kuid hulgitatsioonid põhjustavad tavaliselt kliinilist resistentsust paljude või kõikide selle rühma toimeainete suhtes.

Läbitungimisvõimel ja/või toimeaine väljavoolupumba (*efflux pump*) resistentsusmehhanismidel võivad olla erinevad toimed fluorokinolonide tundlikkusele, mis sõltub sellesse ravimrühma kuuluvate erinevate toimeainete füsiokeemilistest omadustest ning iga toimeaine transpordisüsteemi afiinsusest. Kõik *in vitro* resistentsuse mehhanismid on tavaliselt jälgitavad kliinilistel isolaatidel. Tundlikkust tsiprofloksatsiini suhtes võivad mõjutada ka teisi antibiootikume inaktiveerivad resistentsuse mehhanismid, näiteks läbitungimistõkked (sagedad *Pseudomonas aeruginosa* puhul) ja väljavoolumehhanismid.

Teatud on plasmiidide poolt vahendatud resistentsusest, mida on seostatud qnr-geenidega.

#### Antibakteriaalse aktiivsuse toimespekter

Murdepunktid eristavad tundlikke tüvesid keskmise tundlikkusega tüvedest ning viimaseid omakorda resistentsetest tüvedest:

#### EUCAST soovitusel

Mikroorganismid	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
liigiga mitteseotud murdepunktid*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1-*Staphylococcus spp.* tsiprofloksatsiini murdepunktid on seotud suureannuselise raviga.

\*- Liigiga mitteseotud murdepunktid on määratud peamiselt PK/PD andmete põhjal ja ei sõltu spetsiifiliste liikide MIC-jaotumisest. Need on ette nähtud kasutamiseks ainult liikide puhul, millele kindlat piirväärtust ei ole määratud ja ei kasutata nende liikide puhul, mille suhtes ei soovitata tundlikkust testida.

Omandatud resistentsuse esinemismäär võib teatud tüvede puhul varieeruda nii geograafiliselt kui ajas, mistõttu on vajalik teada resistentsuse lokaalset staatust, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Kui lokaalsest resistentsusest tingituna on teatud infektsioonide ravis kasutatavate antibiootikumide efektiivsus küsitav, tuleb küsida nõu eksperdilt.

Oluliste liikide grupeerimine vastavalt tsiprofloksatsiini tundlikkusele (*Streptococcus* liike vt lõik 4.4)

TAVALISELT TUNDLIKUD LIIGID
<b>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</b> <i>Bacillus anthracis</i> (1)

**Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid**

*Aeromonas* spp.  
*Brucella* spp.  
*Citrobacter koseri*  
*Francisella tularensis*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae*\*  
*Legionella* spp.  
*Moraxella catarrhalis*\*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella* spp.  
*Salmonella* spp.\*  
*Shigella* spp.\*  
*Vibrio* spp.  
*Yersinia pestis*

**Anaeroobsed mikroorganismid**

*Mobiluncus*

**Teised mikroorganismid**

*Chlamydia trachomatis* (\$)  
*Chlamydia pneumoniae* (\$)  
*Mycoplasma hominis* (\$)  
*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

**LIIGID, MILLE PUHUL VÕIB TEKKIDA OMANDATUD RESISTENTSUSE PROBLEEM****Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid**

*Enterococcus faecalis* (\$)  
*Staphylococcus* spp.\*(2)

**Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid**

*Acinetobacter baumannii*+  
*Burkholderia cepacia* + \*  
*Campylobacter* spp.+ \*  
*Citrobacter freundii*\*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae* \*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Morganella morganii*\*  
*Neisseria gonorrhoeae*\*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Proteus vulgaris*\*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Pseudomonas fluorescens*  
*Serratia marcescens*\*

**Anaeroobsed mikroorganismid**

*Peptostreptococcus* spp.  
*Propionibacterium acnes*

**OLEMUSELT RESISTENTSED ORGANISMID****Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid**

*Actinomyces*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*

**Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid**

*Stenotrophomonas maltophilia*

**Anaeroobsed mikroorganismid**

Välja arvatud need, mis loetletud ülevalpool



### **Teised mikroorganismid**

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

\* Kliinilist efektiivsust on tõestatud tundlike isolaatide suhtes heakskiidetud kliiniliste näidustuste puhul

+ Resistentsuse määr  $\geq 50\%$  ühes või rohkemas EL-i riigis

(\$): Loomulik keskmine tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

(1): Uuringud on teostatud katseloomadel, kellel on *Bacillus anthracis*'e infektsioon nende spooride sissehingamise tõttu; need uuringud näitavad, et antibiootikumravi alustamine vahetult pärast kokkupuudet tekitajaga aitab vältida haigestumist, kui ravi on määratud selliselt, et see vähendab spooride arvu organismis alla nakatava taseme. Inimesele soovitatav annus põhineb peamiselt *in vitro* tundlikkusel ning loomkatsete andmetel ja inimestelt saadud piiratud andmetel. Kahekuuline ravi täiskasvanutel suukaudse tsiprofloksatsiiniga, annuses 500 mg 2 korda ööpäevas, arvatakse olevat efektiivne siberi katku infektsiooni vältimiseks inimesel. Raviarst peab juhinduma riiklikest ja/või rahvusvahelistest siberi katku ravi puudutavatest konsensusdokumentidest.

(2): Metitsilliiniresistentne *S. aureus* on väga sageli resistentne ka fluorokinolonidele. Resistentsuse määr metitsilliini suhtes on ligikaudu 20...50%-l kõikidel stafülokokkide liikidel ja on tavaliselt kõrgem nosokomiaalsetel isolaatidel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Tsiprofloksatsiini intravenoosse manustamise järgselt saavutatakse keskmine maksimaalne plasma kontsentratsioon infusiooni lõpuks. Intravenoosel manustamisel on tsiprofloksatsiini farmakokineetika lineaarne annuse vahemikus kuni 400 mg.

Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus, kui annustatakse kas kaks või kolm korda ööpäevas intravenooselt, ei tõendanud tsiprofloksatsiini või selle metaboliitide akumulierumist.

Nii 200 mg tsiprofloksatsiini intravenoosel infusioonil 60 minuti jooksul kui ka 250 mg tsiprofloksatsiini manustamisel suu kaudu, mõlemad iga 12 tunni järel, saadi võrdne plasmakontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC).

400 mg tsiprofloksatsiini manustamine intravenooselt 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel oli bioekvivalentne 500 mg suukaudse tsiprofloksatsiiniga, mida manustati iga 12 tunni järel (AUC suhtes).

400 mg annuse manustamine intravenooselt 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel andis tulemuseks sarnase  $C_{max}$ , mida täheldati 750 mg suukaudse annuse korral.

400 mg tsiprofloksatsiini manustamine intravenooselt 60 minuti jooksul iga 8 tunni järel oli võrdeline AUC-ga, mis saadi 750 mg suukaudsel manustamisel iga 12 tunni järel.

### Jaotumine

Tsiprofloksatsiin seondub valkudega vähe (20...30%). Tsiprofloksatsiin on plasmas suures osas ioniseerimata kujul ning tal on püsikontsentratsioonil suur jaotusmaht 2...3 l/kg kohta.

Tsiprofloksatsiini kontsentratsioonid on suured mitmesugustes kudedes, näiteks kopsudes (epiteelkoe vedelik, alveolaarsed makrofaagid, biopsiakude), ninakõrvalurgetes ja põletikulistes kolletes (kantariin-villivedelik) ja kuseteedes (uriin, eesnääre, emaka limaskest), kus saavutatakse kokku plasmakontsentratsiooni ületav kontsentratsioon.

### Biotransformatsioon

Väikestes kontsentratsioonides on kindlaks määratud neli järgmist metaboliiti: desetüleentsiprofloksatsiin (M1), sulfotsiprofloksatsiin (M2), oksatsiprofloksatsiin (M3) ja formüültsiprofloksatsiin (M4). Metaboliitidel avaldub *in vitro* antibakteriaalne toime, mis on nõrgem kui lähteühendil.

Tsiprofloksatsiin on teadaolevalt CYP4501A2 isoensüümide mõõdukas inhibiitor.

### Eritumine

Tsiprofloksatsiin eritub suures osas muutumatul kujul nii neerude kui ka vähemal määral rooja kaudu.

Tsiprofloksatsiini eritumine (% annusest)		
	Suukaudne manustamine	
	Uriin	Roe
Tsiprofloksatsiin	61,5	15,2
Metaboliidid (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

Neerukliirens on vahemikus 180...300 ml/kg/h ja kogukeha kliirens vahemikus 480...600 ml/kg/h. Tsiprofloksatsiin allub nii glomerulaarfiltratsioonile kui ka tubulaarsekretsioonile. Raske neerufunktsiooni kahjustuse korral pikenevad tsiprofloksatsiini poolväärtusajad kuni 12 tunnini. Tsiprofloksatsiini mitterenaalne kliirens on tingitud peamiselt aktiivsest transintestinaalsest eritumisest ja metabolismist. 1% annusest eritub sapi kaudu. Tsiprofloksatsiini sisaldub sapis suurtes kontsentratsioonides.

### Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel on piiratud.

Lastega (vanuses üle 1 aasta) teostatud uuringus ei olnud C<sub>max</sub> ja AUC vanusest sõltuvad. C<sub>max</sub> ja AUC märkimisväärset suurenemist korduva annuse (10 mg/kg kolm korda ööpäevas) kasutamisel ei täheldatud.

10-l raske sepsisega alla 1-aastaselt lapsel oli pärast 1-tunnist intravenoosset infusiooni 10 mg/kg C<sub>max</sub> 6,1 mg/l (vahemik 4,6...8,3 mg/l) ja 1 kuni 5-aastastel lastel 7,2 mg/l (vahemik 4,7...11,8 mg/l). AUC väärtused olid vastavates vanuserühmades 17,4 mg\*h/l (vahemik 11,8...32,0 mg\*h/l) ja 16,5 mg\*h/l (vahemik 11,0...23,8 mg\*h/l).

Need väärtused on samas vahemikus kui täiskasvanutel raviannuste kasutamisel. Erinevate infektsioonidega lapspatientide populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on prognoositav keskmine poolväärtusaeg lastel ligikaudu 4...5 tundi ja suukaudse suspensiooni biosaadavus 50...80%.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse või reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Nagu paljud teised kinoloonid, avaldab tsiprofloksatsiin loomadele kliiniliselt olulises ekspositsiooniväärtuses fototoksilist toimet. Fotomutageensuse/fotokartsinogeensuse andmed näitavad tsiprofloksatsiini nõrka fotomutageenset või fototumorigeenset toimet *in vitro* ning loomkatsetes. See toime oli võrreldav teiste güraasi inhibiitoritega.

### *Liigeste taluvus:*

Sarnaselt teistele güraasi inhibiitoritele kahjustab tsiprofloksatsiin noorloomadel suuri kandvaid liigeseid. Kõhre kahjustuse ulatus varieerub vastavalt vanusele, liigile ja annusele. Kahjustusi saab vähendada koormuse vähendamisega liigestes. Täiskasvanud loomadel (rott, koer) läbiviidud uuringud ei näita mingeid viiteid kõhre kahjustustele. Noortel urukoertel läbi viidud uuringus põhjustas terapeutilises annuses tsiprofloksatsiin kahenädalase ravi järel raskeid liigese muutusi, mis olid 5 kuu möödudes endiselt jälgitavad.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Infusioonilahuse kontsentraat:

Piimhape  
Vesinikkloriidhape  
Dinaatriumedetaat  
Süstevesi

Infusioonilahus:

Naatriumlaktaat  
Naatriumkloriid  
Vesinikkloriidhape  
Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Seni, kuni ei ole tõendatud sobivus teiste lahuste/ravimitega, peab seda infusioonilahust alati manustama eraldi. Sobimatuse visuaalseteks tunnusteks on näiteks sademe või hägususe ilmnemine ning värvuse muutus.

Sobimatus tekib kõigi infusioonilahuste/ravimitega, mis on valmistatud lahuse pH juures keemilis-füüsikaliselt ebastabiilsed (nt penitsilliinid, hepariinilahused), ravim ei sobi lahustega, mille pH on aluseline (tsiprofloksatsiini lahuste pH-väärtus on 3,9...4,5).

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim tuleb kohe ära kasutada. Ajavahemik lahjendamise alguse ning manustamise lõppemise vahel ei tohi olla pikem kui üks tund.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Infusioonilahuse kontsentraat:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahus:

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Infusioonilahuse kontsentraat: 1 ampull sisaldab 10 ml (10 mg/ml) kontsentraati. Pakend sisaldab 5 ampulli.

Infusioonilahus: 1 viaal sisaldab 50 ml, 100 ml või 200 ml lahust (2 mg/ml). Viaal on varustatud kummikorgi ja alumiiniumist korgikattega.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Infusioonilahus tuleb valmistada vahetult enne manustamist.

Infusioonilahus sobib kokku füsioloogilise soolalahuse, Ringeri lahuse, Hartmanni lahuse

(Ringerlaktaadi), 5% või 10% glükoosilahuse, 10% fruktoosilahuse ja 5% glükoosilahusega 0,225% NaCl või 0,45% NaCl lisandiga.

Infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb enne kasutamist lahjendada sobiva infusioonilahusega. Lahuse vähim ruumala võib olla 50 ml.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ciprinol 2 mg/ml infusioonilahus: 307800  
Ciprinol 100 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon: 072194

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Ciprinol 2 mg/ml infusioonilahus:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

Ciprinol 100 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.1994  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.10.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2021