

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ciprinol, 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ciprinol, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ciprinol, 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiin-vesinikkloriidmonohüdraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiin-vesinikkloriidmonohüdraadina).

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 750 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiin-vesinikkloriidmonohüdraadina).

INN. *Ciprofloxacinum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: naatrium

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Ciprinol 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: ümmargused, valged, õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ciprinol 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: ovaalsed, valged, õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ciprinol 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid: ovaalsed, valged, õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tsiprofloksatsiini õhukese polümeerikattega tabletid 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:
  - gonokokkidest põhjustatud uretriit ja tservitsiit, mille põhjustajaks on ravimi suhtes tundlik *Neisseria gonorrhoeae*;
  - epididümiit-orhiit, sh ravimile tundliku *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud;
  - väikevaagnapõletik, sh ravimile tundliku *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.
- Mao-sooletrakti infektsioonid (nt reisikõhulahtisus).
- Kõhuõõne infektsioonid.
- Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud naha ja pehmete kudede infektsioonid.
- Pahaloomuline väliskõrvapõletik.
- Luude ja liigeste infektsioonid.
- *Neisseria meningitidis* 'e põhjustatud invasiivsete infektsioonide profülaktika.
- 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 lokaliseerimisest, haigustekitaja(te) tundlikkusest tsiprofloksatsiini suhtes, patsiendi neerufunktsioonist ja lastel ning noorukitel kehakaalust.

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

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

Sõltuvalt patogeeni(de)st võib teatud infektsioonide (nt väikevaagnapõletik, kõhuõõne infektsioonid, infektsioonid neutropeeniaga patsientidel, luude ja liigeste infektsioonid) raviks olla vajalik ka teiste vastavate antibakteriaalsete ravimite samaaegne manustamine.

#### *Täiskasvanud*

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

		<b>mg-des</b>	<b>võimalik esialgne parenteraalne ravi tsiprofloksatsiiniga)</b>
Alumiste hingamisteede infektsioonid		500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Kroonilise sinusiidi ägenemine	500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
	Krooniline mädane keskkõrvapõletik	500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
	Pahaloomuline väliskõrvapõletik	750 mg kaks korda ööpäevas	28 päeva...3 kuud
Kuseteede infektsioonid	Tüsistumata äge tsüstiit	250...500 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
	Premenopausaalsetel naistel võib kasutada ühekordset 500 mg annust		
	Tüsistunud tsüstiit, äge püelonefriit	500 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Tüsistunud püelonefriit	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 10 päeva, teatud juhtudel (nt abstsess) võib ravi jätkata kauem kui 21 päeva
	Prostiit	500...750 mg kaks korda ööpäevas	2...4 nädalat (äge) kuni 4...6 nädalat (krooniline)
Suguelundite infektsioonid	Gonokokiline uretriit ja tservitsiit	500 mg ühekordse annusena	1 päev (ühekordne annus)
	Epididümiit-orhiit ja väikevaagnapõletik	500...750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 14 päeva
Mao-sooletrakti ja kõhuõõne infektsioonid	Diarröa, mis on põhjustatud bakteriaalsete patogeenide poolt, sh <i>Shigella spp.</i> , väljaarvatud <i>Shigella dysenteriae</i> tüüp 1 ning raske „reisikõhulahtisuse“ empiirilise ravi	500 mg kaks korda ööpäevas	1 päev
	Diarröa, mis on põhjustatud patogeeni <i>Shigella dysenteriae</i> tüüp 1 poolt	500 mg kaks korda ööpäevas	5 päeva
	<i>Vibrio cholerae</i> põhjustatud diarröa	500 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
	Kõhutüüfus	500 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud kõhuõõne infektsioonid	500...750 mg kaks korda ööpäevas	5...14 päeva
Naha ja pehmete kudede infektsioonid		500...750 mg kaks korda ööpäevas	7...14 päeva
Luude ja liigeste infektsioonid		500...750 mg kaks korda ööpäevas	Maksimaalselt 3 kuud
Arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist põhjustatud palavikuga neutropeenilised patsiendid. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos sobivate antibakteriaalse(te)		500...750 mg kaks korda ööpäevas	Ravi tuleb jätkata kogu neutroopenia esinemise aja

ravimi(te)ga vastavalt kohalikule juhisele		
<i>Neisseria meningitidis</i> e põhjustatud invasiivsete infektsioonide profülaktika	500 mg ühekordse annusena	1 päev (ühekordne annus)
Siberi katku kopsuvormi kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes on võimelised ravi suukaudselt manustama, kui see on kliiniliselt vajalik. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik	500 mg kaks korda ööpäevas	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> ega kokkupuute kinnitust

### Lapsed

Näidustused	Ööpäevane annus mg-des	Ravi kogukestus (haarab võimalikku esialgset parenteraalset ravi tsiprofloksatsiiniga)
Tsüstiline fibroos	20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas, maksimaalselt 750 mg annuse kohta	10...14 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja äge püelonefriit	10...20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 750 mg annuse kohta.	10...21 päeva
Siberi katku kopsuvormi kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi isikutel, kes on võimelised ravi suukaudselt manustama, kui see on kliiniliselt vajalik. Ravimi manustamisega tuleb pärast arvatavat või kindlat kokkupuudet alustada nii kiiresti kui võimalik	10...15 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 500 mg annuse kohta.	60 päeva pärast <i>Bacillus anthracis</i> ega kokkupuute kinnitust
Teised rasked infektsioonid	20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 750 mg annuse kohta.	Vastavalt infektsiooni tüübile

### Eakad

Eakatele patsientidele 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]	Suukaudne annus [mg]
> 60	<124	vt tavaline annustamine
30...60	124...168	250...500 mg iga 12 tunni järel
< 30	>169	250...500 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi saavad patsiendid	>169	250...500 mg iga 24 tunni järel (pärast dialüüsi)
Peritoneaaldialüüsi saavad patsiendid	>169	250...500 mg iga 24 tunni järel

Halvenenud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

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

#### Manustamisviis

Tablette ei tohi närida ning need neelatakse alla koos vedelikuga. Neid võib võtta sõltumata söögiaegadest. Ravimi võtmisel tühja kõhuga imendub toimeaine kiiremini. Ciprofloxacini tablette ei tohi võtta koos piimatoodetega (nt piim, jogurt) või mineraalainetega rikastatud puuviljamahladega (nt kaltsiumiga rikastatud apelsinimahl) (vt lõik 4.5).

Rasketel juhtudel või kui patsient ei ole võimeline tablette neelama (nt enteraalsetel toitel olev patsient) soovitatakse alustada tsiprofloksatsiini veenisisesel manustamisega kuni ravimi suukaudne annustamine on võimalik.

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega 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 tsiprofloksatsiini 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

Gonokokkidest põhjustatud uretriit ja tservitsiit, epididümiit-orhiidi ja väikevaagna põletikuliste haiguste põhjustajaks võib olla fluorokinolooni suhtes resistentne *Neisseria gonorrhoeae*. Seetõttu tuleb tsiprofloksatsiini manustada gonokokkidest põhjustatud uretriidi või tservitsiidi raviks ainult siis, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae* esinemine on välistatud. Kui pärast kolmepäevast ravi kliinilist paranemist ei saavutata, tuleb ravi muuta.

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.

#### 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.

Tsiprofloksatsiini ühekordne annus, mida võib kasutada tüsistumata tsüstiidi raviks premenopausaalses eas naistel, on väiksema efektiivsusega kui pikemaajalisem ravi. Seda kõike tuleb arvestada seoses suureneva *Escherichia coli* resistentsusega kinoloonide suhtes.

### Kõhuõõne infektsioonid

Andmed tsiprofloksatsiini kasutamise kohta operatsioonijärgsete kõhuõõne infektsioonide ravis 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 liigeste artropaatia. 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 (hinnatud liigestega seotud kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal), 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. Liigeste 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 lapsed ja noorukeid vanuses 5...17 eluaastat. Kogemused 1...5 aastaste laste ravimisel on piiratud.

### Kusetee 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 lapsed 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 ühekordse annuse manustamist võib esineda ülitundlikkust ja allergilisi reaktsioone, sealhulgas anafülaksia ja anafülaktoidsed reaktsioonid, 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. Kahjustunud jäset (jäsmeid) tuleb nõuetekohaselt ravida (nt hoida liikumatuna). Tendinopaatia nähtude ilmnemisel ei tohi kortikosteroide kasutada.

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

### Aordianeürism ja -disseksioon

Epidemioloogiliste uuringute tulemuste põhjal on tuvastatud aordianeürismi ja -disseksiooni riski suurenemine pärast fluorokinoloonide kasutamist, eriti eakatel patsientidel.

Seepärast tohib patsientidel, kellel on aneurüsm perekonnaanamneesis või kellel on diagnoositud juba olemasolev aordianeürism ja/või -disseksioon või esinevad muud riskitegurid või -seisundid, fluorokinolooni kasutada ainult pärast hoolikat kasulikkuse ja riski suhte hindamist ning muude ravivõimaluste kaalumist (nt Marfani sündroom, Ehlersi-Danlosi sündroom, Takayasu arteriit, hüdrakuline arteriit, Becheti tõbi, hüpertensioon, teadaolev ateroskleroos).

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

### Valgustundlikkus

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

### Nägemiskahjustus

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

### Kesknärvisüsteem

Teadaolevalt soodustab kinoloonide kasutamine krambihogude teket või alandab krampide tekkimise läve. Tsiprofloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega kesknärvisüsteemi häiretega patsientidel, kuna see võib soodustada krambihogude teket. Krambihoo 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 meelelendid). 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 sensomotoorse 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);
- 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 kristalluurias (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

Tsiprofloksatsiinravi 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.

#### Naatrium

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

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

*Teiste ravimite mõju 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).

#### *Kelaatkompleksi moodustumine*

Suukaudse tsiprofloksatsiini ja mitmevalentset katiooni sisaldavate ravimite ja mineraalide lisandite (nt kaltsium, magneesium, alumiinium, raud), polümeersete fosfaatide sidujate (nt sevelamer või lantaankarbonaat), sukralfaadi või antatsiidide ning magneesiumi, alumiiniumi või kaltsiumi sisaldavate kõrgpuhverdatud ravimite (nt didanosini tablettid) samaaegse manustamise korral tsiprofloksatsiini imendumine väheneb.

Seetõttu tuleb tsiprofloksatsiini manustada kas 1...2 tundi enne või vähemalt 4 tundi pärast nimetatud toodete manustamist.

Nimetatud piirang ei kehti H<sub>2</sub> retseptoreid blokeerivate antatsiidide kohta.

#### *Toit ja piimatooted*

Toidus sisalduv kaltsium ei mõjuta oluliselt ravimi imendumist. Siiski tuleks piimatoodete või mineraalainetega rikastatud jookide (nt piim, jogurt, kaltsiumiga rikastatud apelsinimah) samaaegset manustamist koos tsiprofloksatsiiniga vältida kuna tsiprofloksatsiini imendumine võib väheneda.

#### *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  $C_{\max}$  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 ( $C_{\max}$  tõus: 7-kordne, vahemik: 4...21-kordne; AUC tõus: 10-kordne, vahemik: 6...24-kordne), mis on seotud suurenenud hüpotenstiivse 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 ravi ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

##### *Teofülliin*

Tsiprofloksatsiini ja teofüllini samaaegne manustamine võib soovimatult suurendada teofüllini kontsentratsiooni seerumis. See võib viia teofüllinist põhjustatud kõrvaltoimete tekkeni, mis võivad harvadel juhtudel olla eluohtlikud või surmaga lõppeda. Samaaegsel manustamisel tuleb kontrollida teofüllini kontsentratsiooni seerumis ning vajadusel teofüllini 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.

##### *Fenütoin*

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 kreatiiniisisaldust seerumis.

##### *K-vitamiini antagonistid*

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine K-vitamiini antagonistidega võib suurendada selle antikoagulaatiivseid 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 näidati, et ropinirooli samaaegne manustamine tsiprofloksatsiiniga (mõõdukas CYP4501A2 isoensüümi inhibiitor) suurendab 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 koostoimetega.

#### *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 väärarenguid põhjustavatele omadustele ega loote/vastsündinu toksilisusele.

Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Kinoloonidega kokkupuutunud noorloomadel ja loomaloodel 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**

- 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine.

Allpool loetletud kõrvaltoimed pärinevad tsiprofloksatsiiniga (suukaudne, veenisine ja järjestikune ravi) läbiviidud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsest järelevalvest ning on järjestatud esinemissageduse järgi. Esinemissageduse analüüs arvestab tsiprofloksatsiini nii suukaudsel kui veenisisesel manustamisel saadud andmeid.

<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, trombotsüopeenia, trombotsüteemia
<b>Väga harv</b>	Hemolüütiline aneemia, agranulotsütoos, pantsütopeenia (eluhtlik), luuüdi depressioon (eluhtlik)
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
<i>Harv</i>	Allergiline reaktsioon, allergiline ödeem/angioödeem
<i>Väga harv</i>	Anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk (eluhtlik) (vt lõik 4.4), seerumtõve sarnane reaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
<i>Teadmata</i>	Antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom ( <i>Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone</i> , SIADH)
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Anoreksia
<b>Harv</b>	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, hirmuunenäod, depressioon (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikate ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4), hallutsinatsioonid
<i>Väga harv</i>	Psühhoootilised reaktsioonid (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikate 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
<b>Teadmata</b>	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, sünkoop
<i>Väga harv</i>	Vaskuliit

<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
<i>Harv</i>	Düspnoe (sh astmaatilise seisund)
<b>Seedetrakti häired</b>	
<i>Sage</i>	Iiveldus, kõhulahtisus
<i>Aeg-ajalt</i>	Oksendamine, 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, multiformne 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>	Lihaskoevalu (nt jäsemete valu, seljavalu, valu rinnus), artralgalia
<i>Harv</i>	Müalgia, artriit, lihastoonuse tõus ja krampid
<i>Väga harv</i>	Lihasnõrkus, tendiniit, kõõluserebend (valdavalt Achilleus'e 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, saagenenud 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 tööühma lõpliku sõnastusega.

\*\* 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, artralgalia, valu jäsemetes, kõnnakuhäired, paresteesiaga seotud neuropaatiad, depressioon, väsimus, mäluhäired, unehäired ning kuulmis-, nägemis-, maitsemis- ja haistmishäired).

### Lapsed

Artropaatia 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 müügiloa 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

Toksilisuse kergeid sümptomeid on põhjustanud 12 g üleannus. Ägeda üleannustamise (16 g) korral on tekkinud äge neerupuudulikkus.

Üleannustamise sümptomid on pearinglus, treemor, peavalu, väsimus, krambid, hallutsinatsioonid, segasus, seedetrakti ärritusnähud, neeru- ja maksakahjustus ning kristalluuria ja hematuuria. Teatatud on pöörduvast toksilisusest neerudele.

#### Ravi

Peale rutiinsete esmaabimeetmete (nt mao tühjendamine koos sellele järgneva aktiivsöe manustamisega) soovitatakse jälgida neerufunktsiooni, sealhulgas ka uriini pH ja happelisust, et vajadusel vältida kristalluuria teket. Patsiente tuleb hoida hästi hüdreerituna. Teoreetiliselt võivad tsiprofloksatsiini üleannustamisel imendumist vähendada ka kaltsiumi või magneesiumi sisaldavad antatsiidid.

Ainult väike osa tsiprofloksatsiinist (<10%) eemaldub organismist hemo- või peritoneaaldialüüsiga.

Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi. Tuleb rakendada EKG monitooringut, kuna esineb võimalus QT-intervalli pikenemiseks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED 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 fluorokinoloonidega on varieeruv. Üksikud mutatsioonid ei põhjusta tavaliselt kliinilist resistentsust, kuid hulgamutatsioonid põhjustavad tavaliselt kliinilist resistentsust paljude või kõikide selle rühma toimeainete suhtes.

Läbitungimisvõimel ja/või toimeaine väljavoolupumba (*efflux pump*) resistentsusmehhanismidel võivad olla erinevad toimed fluorokinoloonide 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.

Teatatud 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

<b>Mikroorganismid</b>	<b>Tundlik</b>	<b>Resistentne</b>
<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*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> - *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)

<b>TAVALISELT TUNDLIKUD LIIGID</b>
<b>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</b> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<b>Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid</b> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b> <i>Mobiluncus</i>
<b>Teised mikroorganismid</b> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)

<p><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)   <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)   <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p><b>LIIGID, MILLE PUHUL VÕIB TEKKIDA OMANDATUD RESISTENTSUSE PROBLEEM</b></p>
<p><b>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>  <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)   <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)</p>
<p><b>Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>  <i>Acinetobacter baumannii</i>+   <i>Burkholderia cepacia</i> + *   <i>Campylobacter</i> spp.+ *   <i>Citrobacter freundii</i>*   <i>Enterobacter aerogenes</i>   <i>Enterobacter cloacae</i> *   <i>Escherichia coli</i>*   <i>Klebsiella oxytoca</i>   <i>Klebsiella pneumoniae</i>*   <i>Morganella morganii</i>*   <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*   <i>Proteus mirabilis</i>*   <i>Proteus vulgaris</i>*   <i>Providencia</i> spp.   <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*   <i>Pseudomonas fluorescens</i>   <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><b>Anaeroobsed mikroorganismid</b>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.   <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>OLEMUSELT RESISTENTSED ORGANISMID</b></p>
<p><b>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>  <i>Actinomyces</i>   <i>Enterococcus faecium</i>   <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><b>Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid</b>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><b>Anaeroobsed mikroorganismid</b>  <i>Välja arvatud need, mis loetletud ülevalpool</i></p>
<p><b>Teised mikroorganismid</b>  <i>Mycoplasma genitalium</i>   <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Kliinilist efektiivsust on tõestatud tundlike isolaatide suhtes heakskiidetud kliiniliste näidustuste puhul  + Resistentsuse määr <math>\geq 50\%</math> ühes või rohkemas EL-i riigis  (\$): Loomulik keskmine tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.  (1): Uuringud on teostatud katseloomadel, kellel on <i>Bacillus anthracis</i>'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 <i>in vitro</i> 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 <i>S. aureus</i> on väga sageli resistentne ka fluorokinoloonidele. Resistentsuse määr metitsilliini suhtes on ligikaudu 20...50%-l kõikidel stafülokokkide liikidel ja on tavaliselt kõrgem nosokomiaalsetel isolaatidel.</p>



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Tsiprofloksatsiini 250 mg, 500 mg ja 750 mg tablettide ühekordse annuse suukaudse manustamise järgselt imendub tsiprofloksatsiin kiiresti ja ulatuslikult peamiselt peensoolest ning saavutab 1..2 tunni pärast maksimaalse seerumi kontsentratsiooni.

Ühekordsed annused 100...750 mg annavad tulemuseks annusest sõltuva maksimaalse seerumi kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) vahemikus 0,56...3,7 mg/l. Seerumi kontsentratsioonid suurenevad proportsionaalselt koos annustega (kuni 1000 mg). Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 70...80%. 500 mg suukaudne annus, manustatud iga 12 tunni järel, on andnud tulemuseks samaväärse kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) kui tsiprofloksatsiini 400 mg veenisisene infusioon, mida manustatakse 60 minuti jooksul iga 12 tunni järel.

### Jaotumine

Tsiprofloksatsiini seonduvus plasmavalkudega on madal (20...30%). Tsiprofloksatsiin on plasmal suurel määral mitteioniseeritud kujul ning tal on tasakaaluolekus suur jaotusruumala 2...3 l/kg. Tsiprofloksatsiin saavutab kõrgeid kontsentratsioonid mitmetes kudedes nagu kopsud (epiteelivedelik, alveolaarsed makrofaagid, biopsia kude), siinused, põletikulised kahjustuskolded (kantariidipulbri vedelik) ning urogenitaaltrakt (uriin, prostata, endomeetrium), kus üldkontsentratsioonid ületavad saavutatud plasmakontsentratsioonid.

### Biotransformatsioon

Väikestes kontsentratsioonides on leitud 4 metaboliiti: desetüleentsiprofloksatsiin (M1), sulfotsiprofloksatsiin (M2), oksotsiprofloksatsiin (M3) ja formüültsiprofloksatsiin (M4). Metaboliidid näitavad *in vitro* antimikroobset aktiivsust, kuid madalama määraneni, kui algühend. Teadaolevalt on tsiprofloksatsiin CYP450A2 isoensüümi mõõdukas inhibiitor.

### Eritumine

Tsiprofloksatsiin eritub valdavalt muutumatul kujul nii neerude kaudu kui ka vähemal määral roojaga. Seerumi eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga inimestel on ligikaudu 4...7 tundi.

Tsiprofloksatsiini eritumine (% annusest)		
	Suukaudne manustamine	
	Uriin	Roe
Tsiprofloksatsiin	44,7	25,0
Metaboliidid (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

Renaalne kliirens on vahemikus 180..300 ml/kg/h ning kogu keha kliirens on vahemikus 480...600 ml/kg/h. Tsiprofloksatsiin läbib nii glomerulaarse filtratsiooni kui tubulaarse sekretsiooni. Oluliselt häirunud neerufunktsioon suurendab tsiprofloksatsiini poolväärtusaega kuni 12 h. Tsiprofloksatsiini mitterenaalne kliirens sõltub peamiselt transintestinaalsest sekretsioonist ja metabolismist. 1% annusest eritub sapiteede kaudu. Tsiprofloksatsiini kontsentratsioon sapis on kõrge.

### Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel on piiratud.

Lastel läbiviidud uuringus ei sõltunud  $C_{max}$  ja AUC vanusest (vanemad kui 1 aasta).  $C_{max}$  ja AUC märkimisväärset tõusu mitmekordse annustamise (10 mg/kg 3 korda päevas) järel ei täheldatud. 10-l raske sepsisega alla 1-aastaselt lapsel oli  $C_{max}$  tund aega kestnud veenisisese infusiooni (annuses 10 mg/kg) järel 6,1 mg/l (vahemik 4,6...8,3 mg/l) võrreldes 1...5-aastaste lastega, kellel  $C_{max}$  oli 7,2 mg/l (vahemik 4,7...11,8 mg/l). AUC väärtused vastavates vanusegruppides olid 17,4 mg\*h/l (vahemik 11,8...32,0 mg\*h/l) ning 16,5 mg\*h/l (vahemik 11,0...23,8 mg\*h/l).

Nimetatud väärtused on terapeutilises annuses täiskasvanutel kirjeldatud vahemike piires. Põhinedes

erinevate infektsioonidega laste populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile on prognoostiline keskmine poolväärtusaeg lastel ligikaudu 4...5 tundi ning suukaudse suspensiooni biosaadavus vahemikus 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 läbiviidud uuringus põhjustas terapeutilises annuses tsiprofloksatsiin kahepäevase ravi järel raskeid liigese muutusi, mis olid 5 kuu möödudes endiselt jälgitavad.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Povidoon  
Naatriumkroskarmelloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### Polümeerikate

Hüdroksüpropüülmetüülselluloos  
Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Propüleenglükool

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (Al-foolium, PVC/PVDC-foolium): 10 õhukese polümeerikattega tabletti (1 blisterpakend 10 tabletiga).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ciprinol 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 071994  
Ciprinol 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 072094  
Ciprinol 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 496305

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Ciprinol 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 26.04.2000  
Ciprinol 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 26.04.2000  
Ciprinol 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

Ciprinol 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 22.10.2010  
Ciprinol 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 22.10.2010  
Ciprinol 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 22.10.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2020