

# 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-vesinikkloriidina).

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

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

INN. *Ciprofloxacinum*

Abiaite 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 annuseks.

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

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

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tsiprofloksatsiini õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Enne raviga 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;
  - bronhopulmonaarsed infektsioonid tsüstilise fibroosi ja bronhekstaasia korral;
  - pneumoonia.
- Krooniline mädane keskkõrvapõletik.
- Kroonilise sinusiidi ägenemine, eriti kui need on põhjustatud gramnegatiivsetest bakteritest.
- Kuseteede infektsioonid.
- Gonokokkidest põhjustatud uretriit ja tservitsiit.
- Epididümiit-orhiit, sh *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.
- Väikevaagnapõletik, sh *Neisseria gonorrhoeae* põhjustatud juhud.

Ülaltoodud suguteede põletiku korral, kui haigustekitajana on oletatavalt või teadaolevalt *Neisseria gonorrhoeae*, on eriti oluline saada kohalikku informatsiooni tsiprofloksatsiini resistentsuse esinemise kohta ning kinnitada tundlikkus laboratoorsete analüüside alusel.

- Mao-sooletrakti infektsioonid (nt reisikõhulahtisus).
- Kõhuõõne infektsioonid.
- Gramnegatiivsete bakterite põhjustatud naha ja pehmete kudede infektsioonid.
- Pahaloomuline väliskõrvapõletik.
- Luude ja liigeste infektsioonid.
- Infektsioonide ravi neutropeeniaga patsientidel.
- Infektsioonide profülaktika neutropeeniaga patsientidel.
- *Neisseria meningitidis*'e põhjustatud invasiivsete infektsioonide profülaktika.
- Siberi katku kopsuvorm (kokkupuutejärgne profülaktika ja ravi).

#### Lapsed ja noorukid

- *Pseudomonas aeruginosa* põhjustatud bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral.
- Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja 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 sõltub näidustusest, infektsiooni raskusest ja lokalisatsioonist, 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 mg-des	Ravi kogukestus (sealhulgas võimalik esialgne parenteraalne ravi tsiprofloksatsiiniga)
Alumiste hingamisteede infektsioonid		500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Kroonilise sinusiidi ägenemine	500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
	Krooniline mädane keskkõrvapõletik	500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
	Pahaloomuline väliskõrvapõletik	750 mg kaks korda ööpäevas	28 päeva kuni 3 kuud
Kuseteede infektsioonid	Tüsistumata tsüstiit	250 kuni 500 mg kaks korda ööpäevas	3 päeva
		Premenopausaalsetel naistel võib kasutada	

		ühekordset 500 mg annust	
	Tüsistunud tsüstiit, tüsistumata põelonefriit	500 mg kaks korda ööpäevas	7 päeva
	Tüsistunud põelonefriit	500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	Vähemalt 10 päeva, teatud juhtudel (nt abstsess) võib ravi jätkata kauem kui 21 päeva
	Prostatiit	500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	2 kuni 4 nädalat (äge) kuni 4 kuni 6 nädalat (krooniline)
Suguelundite infektsioonid	Gonokokiline uretriit ja tservitsiit	500 mg ühekordse annusena	1 päev (ühekordne annus)
	Epididümiit-orhiit ja väikevaagnapõletik	500 mg kuni 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“ empiiriline 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 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	5 kuni 14 päeva
Naha ja pehmete kudede infektsioonid		500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	7 kuni 14 päeva
Luude ja liigeste infektsioonid		500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	Maksimaalselt 3 kuud
Infektsioonide ravi või profülaktika neutropeeniaga patsientidel. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos sobivate antibakteriaalse(te) ravimi(te)ga vastavalt kohalikule juhisele		500 mg kuni 750 mg kaks korda ööpäevas	Ravi tuleb jätkata kogu neutroopenia esinemise aja
<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 ja noorukid

Näidustused	Ööpäevane annus mg-des	Ravi kogukestus (haarab võimalikku esialgset parenteraalset ravi)
-------------	------------------------	---

		<b>tsiprofloksatsiiniga)</b>
Tsüstiline fibroos	20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas, maksimaalselt 750 mg annuse kohta	10 kuni 14 päeva
Kuseteede tüsistunud infektsioonid ja püelonefriit	10 kuni 20 mg/kg kohta kaks korda ööpäevas kuni maksimaalselt 750 mg annuse kohta.	10 kuni 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 kahjustus*

Soovituslikud alg- ja säilitusannused neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele:

<b>Kreatiniini kliirens [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Plasma kreatiniin [mikromol/l]</b>	<b>Suukaudne annus [mg]</b>
> 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 puuviljamahlade (nt kaltsiumiga rikastatud apelsinimahl) (vt lõik 4.5).

Rasketel juhtudel või kui patsient ei ole võimeline tablette neelama (nt enteraalsel toitmisel 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 abiainetete suhtes.
- Tsiprofloksatsiini ja tisanidiini koosmanustamine (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Tsiprofloksatsiini monoteraapia 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*. Tsiprofloksatsiini tuleb manustada koos mõne teise sobiva antibakteriaalse ravimiga, välja arvatud, kui tsiprofloksatsiini suhtes resistentse *Neisseria gonorrhoeae* esinemine on välistatud. Kui pärast kolmepäevast ravi kliinilist paranemist ei saavutata, tuleb ravi muuta.

##### 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 ja noorukid

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) ilmnis 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.

##### 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 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 tavapärase 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.

### Lihaskeskeletisüsteem

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.

Tsiprofloksatsiini kasutamisel, eriti 48 tunni jooksul peale ravi alustamist, on ilmnenud tendiniiti ja kõõluserendit (eriti Achilles' e kõõlus), mis on mõnikord kahepoolne. Tendinopaatia risk võib suurened eakatel patsientidel või neil, keda samaaegselt ravitakse kortikosteroididega (vt lõik 4.8). Tendiniidi sümptomite (nt valulik turse, põletik) ilmnemisel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada. Haigestunud jäset tuleb hoida hoolikalt puhkeasendis.

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

### Valgustundlikkus

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

### 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 psühhoo kujuneda ennastohustavaks käitumiseks. Sellistel juhtudel tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada.

Tsiprofloksatsiini saavatel patsientidel on teatatud polüneuropaatia juhtudest (tekivad neuroloogilised sümptomid nagu valu, põletustunne, tundlikkushäired või lihaskõrge üksiku sümptomina või kombineeritult). Patsientidel, kellel ilmnevad neuropaatia sümptomid, sealhulgas valu, põletustunne, torkimistunne, tuimus ja/või nõrkus, tuleb ravi tsiprofloksatsiiniga katkestada, et vältida pöörumatu seisundi tekkimist (vt lõik 4.8).

### Südame häired

Fluorokinoloonide, sh tsiprofloksatsiini kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust, kui patsiendil on QT-intervalli pikenemise 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).

(vt lõik 4.2 “Eakad patsiendid”, lõik 4.5, 4.8, 4.9).

#### 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 muutumatult 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 pingeline 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) kontsentratsioon plasmas suurenedada. 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 teofülliooni) määramine seerumis.

#### Metotreksaat

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

#### Toime analüüsidele

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

### **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), polümeerse fosfaatide sidujate (nt sevelamer), sukralfaadi või antatsiidide ning magneesiumi, alumiiniumi või kaltsiumi sisaldavate kõrgpuhverdatud ravimite (nt didanosini tabletid) 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 apelsinimahla) 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<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 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.



### *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 kreatiniini sisalduse suurenemist seerumis. Seetõttu on vajalik nendel patsientidel sageli (kaks korda nädalas) kontrollida kreatiniinisaldust 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.

### *Glibenklamiid*

Teatud juhtudel võib glibenklamiidi sisaldavate ravimite ja tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine intensiivistada glibenklamiidi toimet (hüpolükeemia).

### *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 (möödukas 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 möödukas 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.

## **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 ilmnunud 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 käsitsemise võime olla häiritud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine.

Allpool loetletud kõrvaltoimed pärinevad Ciprofoxacin Bayer'ga (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>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b> ≥ 1/100 kuni < 1/10	<b>Aeg-ajalt</b> ≥ 1/1000 kuni < 1/100	<b>Harv</b> ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	<b>Väga harv</b> < 1/10 000	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Superinfektsioonid seentega	Antibiootikumidega seotud koliit (väga harva võimaliku fataalse lõpuga) (vt lõik 4.4)		
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Eosinofiilia	Leukopeenia Aneemia Neutropeenia Leukotsütoos Trombotsüopeenia Trombotsüteemia	Hemolüütiline aneemia Agranulotsütoos Pantsütopeenia (eluohtlik) Luuüdi depressioon (eluohtlik)	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline reaktsioon Allergiline ödeem/angioödeem	Anafülaktiline reaktsioon Anafülaktiline šokk (eluohtlik) (vt lõik 4.4) Seerumtõve sarnane reaktsioon	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Anoreksia	Hüperglükeemia		
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Psühhomotoorne hüperaktiivsus /agiteeritus	Segasus ja desorientatsioon Ärevus Hirmuunenäod Depressioon (võib kulmineeruda)	Psühhootilised reaktsioonid (võib kulmineeruda suitsiidimõtete või suitsiidikatse)	

			suitsiidimõtete või suitsiidikatse ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4) Hallutsinatsioonid	ja lõpuleviidud suitsiidiga) (vt lõik 4.4)	
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Peavalu Pearinglus Unehäired Maitsetundlikkuse häired	Paresteesia Düsesteesia Hüpesteesia Treemor Krambihood (vt lõik 4.4) Vertiigo	Migreen Koordinatsioonihäired Kõnnaku häired Haistmisnärvihäired Intrakraniaalne hüpertensioon	Perifeerne neuropaatia (vt lõik 4.4)
<b>Silma kahjustused</b>			Nägemishäired (nt diploopia)	Värvitajuhäired	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Tinnitus Kuulmise kadu/halvenenud kuulmine		
<b>Südame häired</b>			Tahhükardia		Ventrikulaarne arütmia ja <i>torsades de pointes</i> (teatati ülekaalukalt patsientidel, kellel olid riskifaktorid QTintervalli pikendamiseks), QT-intervalli pikendamine EKG-s (vt lõigud 4.4 ja 4.9)
<b>Vaskulaarsed häired</b>			Vasodilatatsioon Hüpotensioon Sünkoop	Vaskuliit	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			Düspnoe (sh astmaatilise seisund)		
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus Kõhulahtisus	Oksendamine Seedetrakti ja abdominaalsed valud Düspepsia Kõhugaasid		Pankreatiit	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Transaminaaside aktiivsuse tõus Bilirubiinitaseme tõus	Maksakahjustus Kolestaatiline ikterus Hepatiit	Maksanekroos (väga harva areneb eluohtlikuks maksa-puudulikeks) (vt lõik 4.4)	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Lööve Sügelus Urtikaaria	Valgustundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.4)	Petehhiad Multiformne erüteem Nodoosne	Äge generaliseerunud eksantemaatoosne pustuloos (AGEP)

				erütem Stevensi - Johnsoni sündroom (potentsiaalselt eluohtlik) Toksiline epidermaalne nekrolüüs (potentsiaalselt eluohtlik)	
<b>Lihaskoe kahjustused</b>		Lihaskoevalu (nt. jäsemete valu, seljavalu, valu rinnus) Artralgia	Müalgia Artriit Lihastoonuse tõus ja krampid	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>		Neerukahjustus	Neerupuudulikkus Hematuria Kristalluuria (vt lõik 4.4) Tubulointerstiitsiaalne nefriit		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Asteenia Palavik	Turse Higistamine (hüperhidroos)		
<b>Uuringud</b>		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres	Protrombiini väärtuse kõrvalekaldeid Amülaasi aktiivsuse tõus		INR väärtuse suurenemine (patsientidel, kes saavad raviks K-vitamiini antagonistide)

\* esialgne sõnastus hindamisaruande järgi, viiakse vastavusse ravimiohutuse järelevalve tööühma lõpliku sõnastusega.

#### *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).

#### **4.9 Üleannustamine**

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

Üleannustamise sümptomid on pearinglus, treemor, peavalu, väsimus, krampid, hallutsinatsioonid, segasus, seedetrakti ärritusnähud, neeru- ja maksakahjustus ning kristalluuria ja hematuria.

Peale rutiinsete esmaabimeetmete (nt mao tühjendamine koos sellele järgneva aktiivsöö 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 grupp: 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.

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 soovitused:

Mikroorganismid	Tundlik	Resistentne
<i>Enterobacteria ceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</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</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b> <i>Mobiluncus</i>
<b>Teised mikroorganismid</b> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>LIIGID, MILLE PUHUL VÕIB TEKKIDA OMANDATUD RESISTENTSUSE PROBLEEM</b>
<b>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</b> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<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> *

<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>OLEMUSELT RESISTENTSED ORGANISMID</b>
<b>Grampositiivsed aeroobsed mikroorganismid</b> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Gramnegatiivsed aeroobsed mikroorganismid</b> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaeroobsed mikroorganismid</b> <i>Välja arvatud need, mis loetletud ülevalpool</i>
<b>Teised mikroorganismid</b> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* Kliinilist efektiivsust on tõestatud tundlike isolaatide suhtes heakskiidetud kliiniliste näidustuste puhul</p> <p>+ Resistentsuse määr <math>\geq 50\%</math> ühes või rohkemas EL-i riigis</p> <p>(<math>\\$</math>): Loomulik keskmine tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.</p> <p>(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.</p> <p>(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 plasmas suurel määral mitteioniseeritud kujul ning tal on tasakaaluolekus suur jaotusruumala 2...3 l/kg. Tsiprofloksatsiin saavutab kõrged 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.

### *Metabolism*

Väikestes kontsentratsioonides on leitud 4 metaboliiti: desetüleentsiprofloksatsiin (M1), sulfotsiprofloksatsiin (M2), oksotsiprofloksatsiin (M3) ja formüültsiprofloksatsiin (M4). Metaboliidid näitavad *in vitro* antimikroobset aktiivsust, kuid madalama määrani, kui algühend.

Teadaolevalt on tsiprofloksatsiin CYP4501A2 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.

<b>Tsiprofloksatsiini eritumine (% annusest)</b>		
	<b>Suukaudne manustamine</b>	
	<b>Uriin</b>	<b>Roe</b>
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 t.

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<sub>max</sub> ja AUC vanusest (vanemad kui 1 aasta). C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> tund aega kestnud veenisisesse infusiooni (annuses 10 mg/kg) järel 6,1 mg/l (vahemik 4,6...8,3 mg/l) võrreldes 1...5-aastaste lastega, kellel C<sub>max</sub> 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 gürasii inhibiitoritega.

#### *Liigeste taluvus:*

Sarnaselt teistele gürasii 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 kahenädalase 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 ränidioksiid, veevaba  
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüdroksüpropüülmetüütselluloos  
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 250 mg tabletti.

Blisterpakend (Al-foolium, PVC/PVDC-foolium): 10 õhukese polümeerikattega 500 mg tabletti.

Blisterpakend (Al-foolium, PVC/PVDC-foolium): 10 õhukese polümeerikattega 750 mg tabletti.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **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**

Ciprinol 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 26.04.2000/22.10.2010

Ciprinol 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 26.04.2000/22.10.2010

Ciprinol 750 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 11.11.2005/22.10.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014