

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Accord 250 mg filmdragerade tabletter

Ciprofloxacin Accord 500 mg filmdragerade tabletter

Ciprofloxacin Accord 750 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg

En filmdragerad tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid i en mängd som motsvarar 250 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 2,7 mg laktosmonohydrat
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

500 mg

En filmdragerad tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid i en mängd som motsvarar 500 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 5,4 mg laktosmonohydrat
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

750 mg

En filmdragerad tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid i en mängd som motsvarar 750 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller 8,2 mg laktosmonohydrat
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

250 mg: Vita till benvita, runda, cirka 10 mm i diameter, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta "AM" på ena sidan och omärkta på andra.

500 mg: Vita till benvita, cirka 17 mm långa och 7,5 mm breda, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter märkta "CI" på ena sidan och omärkta på andra.

750 mg: Vita till benvita, cirka 19 mm långa och 10 mm breda, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter märkta "CJ" på ena sidan och omärkta på andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Vuxna:

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
 - exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom. Vid exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Accord endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
 - Okomplicerad akut cystit
Ciprofloxacin Accord ska endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - Akut pyelonefrit
 - Komplicerade urinvägsinfektioner
 - Bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
 - Uretrit och cervicit orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
 - Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektioner i gastrointestinalkanalen (exempelvis turistdiarré)
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Profylax mot invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis*
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

Ciprofloxacin kan användas vid behandling av patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Barn och ungdomar:

- Bronko-pulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Behandlingslängden beror på sjukdomens svårighetsgrad och på det kliniska och bakteriologiska förloppet.

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

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

Vuxna:

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i nedre luftvägarna		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exarcebation av kronisk sinuit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	750 mg 2 gånger dagligen	28 dagar till 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad akut cystit	250 mg 2 gånger dagligen till 500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
		Hos kvinnor före klimakteriet, kan en singeldos om 500 mg användas	
	Komplicerad cystit, Akut pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar

	Komplicerad pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	i minst 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta längre än 21 dagar vid vissa specifika tillstånd (såsom abscesser)
	Bakteriell prostatit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	2 till 4 veckor (akut) till 4 till 6 veckor (kronisk)
Infektioner i genitila området	Gonokockuretrit och cervicit orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i magtarmkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener, till exempel <i>Shigella</i> spp, dock ej <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1 och empirisk behandling av svår turistdiarré	500 mg 2 gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	500 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoid feber	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	5 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Skelett- och ledinfektioner		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Högst 3 månader

Patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet med officiella riktlinjer.	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden
Profylax mot invasiv infektion orsakad av <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är kliniskt lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	500 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrisk population:

Indikationer	Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (eventuellt inklusive initiering med parenteral behandling med ciprofloxacin)
Cystist fibros	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen upp till 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	10 till 21 dagar
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är kliniskt lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen upp till 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 500 mg per dos.	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	Anpassas till typen av infektion

Äldre patienter:

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

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion:

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (mL/min/ 1.73m²)	Serumkreatinin (µmol/l)	Oral dos (mg)
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30 – 60	124 – 168	250–500 mg var 12:e timme
<30	>169	250–500 mg var 24:e timme
Patienter på hemodialys	>169	250–500 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter på peritonealdialys	>169	250–500 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska. De kan tas oberoende av måltid. Om de tas på fastande mage, absorberas substansen fortare. Ciprofloxacin ska inte tas med mjölkprodukter (exempelvis mjölk eller yoghurt) eller mineralberikad fruktjuice (exempelvis kalciumberikad apelsinjuice) (se avsnitt 4.5).

Vid allvarliga fall eller om patienten inte kan ta tabletter (exempelvis patienter som får enteral nutrition) rekommenderas att börja behandlingen med intravenöst ciprofloxacin tills dess att en övergång till oral administrering är möjlig.

Ciprofloxacin Accord tabletter bör inte delas eller krossas och är därför inte lämpliga för behandling av vuxna och pediatrika patienter som inte kan svälja tabletter. För dessa patienter kan en annan formulering (oral suspension) väljas.

Om en dos missas bör den tas när som helst därefter men inte senare än 6 timmar före nästa planerade dos. Om mindre än 6 timmar återstår innan nästa dos, ska den missade dosen inte tas och behandlingen ska fortsätta som föreskrivits med nästa planerade dos. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en glömd dos.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidine (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit eller desutom

- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasu's arterit, jättecellsartrit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

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

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

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

Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

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

*Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)*

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

Infektioner i genitala området

Uretrit och cervicit orsakade av gonokocker samt epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae*-isolater.

Uretrit och cervicit orsakade av gonokocker ska därför endast behandlas med ciprofloxacin om ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas.

För epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet ska empirisk behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (t. ex. cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar ska behandlingen omprövas.

Urinvägsinfektioner

Escherichia coli är den vanligaste patogen som orsakar urinvägsinfektioner. Fluorokinolon-resistensen hos *Escherichia coli* varierar inom den Europeiska Unionen och föreskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av fluorokinolon-resistens hos *Escherichia coli*.

En singeldos ciprofloxacin, som kan ges vid okomplicerad cystit hos pre-menopausala kvinnor, förväntas ge lägre effekt jämfört med en behandling under längre tid. Detta är viktigt att ta hänsyn till med tanke på *Escherichia coli*'s ökande resistens mot kinoloner.

Intraabdominella infektioner

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

Turistdiarré

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

Infektioner i skelett och leder

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

Inhalations anthrax

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

Pediatrisk population

Det är av särskild vikt att användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar följer officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling bör endast insättas av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

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

Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

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

Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

Ciprofloxacinbehandling vid urinvägsinfektioner kan övervägas när annan behandling inte kan användas och ska baseras på resultat från mikrobiologisk dokumentation.

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

Andra specifika svåra infektioner

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

Användningen av ciprofloxacin för andra specifika svåra infektioner än de som nämnts ovan har inte utvärderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Följaktligen rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

Överkänslighet:

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

Seninflammation och senruptur

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

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8). Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

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

Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Patienter med myastenia gravis

Då symtomen kan förvärras ska ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med myastenia gravis (se avsnitt 4.8).

Fotosensitivitet

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

Kramper

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

Perifer neuropati

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

Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordsbeteende/tankar som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. Vid förekomst av depression, psykotiska reaktioner och självmordsbeteende/tankar ska ciprofloxacinbehandlingen utsättas.

Hjärtat

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

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

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

Dysglykemi

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

Gastrointestinalsystemet

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

Njurar och urinvägar

Krystalluri relaterat till användningen av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som behandlas med ciprofloxacin ska vara väl hydrerade och överdriven alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Då ciprofloxacin i huvudsak utsöndras oförändrat genom njurarna krävs dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion, såsom beskrivits i avsnitt 4.2, för att undvika en ökning av biverkningarna på grund av en ackumulering av ciprofloxacin.

Lever och gallvägar

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

Glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika att använda ciprofloxacin om inte nyttan är större än den möjliga risken. I sådana fall ska patienten övervakas för uppkomst av hemolys.

Resistens

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

Cytochrome P450

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

Metotextrat

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

Interaktion med laborietester

Ciprofloxacins *in-vitro*-aktivitet mot Mycobacterium tuberculosis kan ge falskt negativa bakteriologiska testresultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

Ögon

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

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

Hjälpämnesvarning

Läkemedlet innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra produkter på ciprofloxacin:

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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

Bildning av chelatkomplex

Samtidig administrering av ciprofloxacin (oralt) och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t.ex. kalcium, magnesium, aluminium, järn), fosfatbundna polymerer (t.ex. sevelamer eller lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t.ex. didanosin-tabletter) innehållande magnesium, aluminium eller kalcium reducerar absorptionen av ciprofloxacin. Ciprofloxacin ska därför tas antingen 1–2 timmar före eller minst 4 timmar efter dessa preparat. Denna restriktion gäller inte antacida tillhörande gruppen H₂-receptorblockerande medel.

Föda och mjölkprodukter:

Kalciuminnehållande föda som del av en måltid påverkar inte absorptionen i någon högre grad. Samtidig administrering av enbart mjölkprodukter eller mineralberikad dryck (t ex mjölk, yoghurt, kalciumberikad apelsinjuice) och ciprofloxacin ska emellertid undvikas eftersom absorptionen av ciprofloxacin kan reduceras (se avsnitt 4.5).

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid påskyndar absorptionen av ciprofloxacin. Den maximala plasmakoncentrationen uppnås därför snabbare. Biotillgängligheten för ciprofloxacin påverkas inte.

Omeprazol

Samtidig behandling med ciprofloxacin och läkemedel som innehåller omeprazol leder till en mindre sänkning av C_{max} och AUC för ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

Tizanidin

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

Metotrexat

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

Teofyllin

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

Andra xantinderivat

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

Fenytoin

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

Ciklosporin

En övergående ökning av kreatininkoncentrationen i serum kan ses vid samtidig administrering av ciprofloxacin och läkemedel som innehåller ciklosporin. Därför ska serumkoncentrationen av kreatinin kontrolleras ofta (två gånger per vecka) hos dessa patienter.

Vitamin K-antagonister

Samtidig behandling med ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist kan förstärka dess antikoagulerande effekter. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen och patientens allmäntillstånd, vilket gör att det kan vara svårt att bedöma ciprofloxacinets del i ökningen av INR (international normalised ratio). INR-värdet ska kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist (exempelvis warfarin, acenocoumarol, fenprocoumon eller fluindion).

Duloxetin

I kliniska studier visades att samtidig behandling med duloxetin och starka hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, t.ex. fluoxamin, kan medföra en ökning av AUC och C_{max} för duloxetin. Trots att det inte finns tillgängliga kliniska data rörande dess eventuella interaktion med ciprofloxacin kan liknande effekter förväntas vid samtidig behandling (se avsnitt 4.4).

Ropinirol

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

Lidokain

Hos friska försökspersoner visades att samtidig behandling med lidokain och ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, minskade clearance av intravenöst lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandlingen tolerades väl kan eventuella interaktioner med ciprofloxacinrelaterade biverkningar uppkomma efter samtidig administrering.

Klozapin

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

Sildenafil

Efter en oral dos på 50 mg som gav samtidigt med 500 mg ciprofloxacin ungefär fördubblades C_{max} och AUC för sildenafil hos friska försökspersoner. Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av ciprofloxacin samtidigt med sildenafil och en avvägning av nyttan respektive riskerna ska genomföras.

Agomelatin

I kliniska studier har det visats att fluvoxamin, en potent hämmare av isoenzymet CYP1A2, märkbart hämmar metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatinexponeringen. Även om det inte finns kliniska data för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en moderat hämmare av CYP1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se 'Cytokrom P450' i avsnitt 4.4).

Zolpidem

Samtidig administrering av ciprofloxacin kan öka halterna av zolpidem i blodet. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor visar inte på uppkomst av några missbildningar eller feto/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxiciteten. Hos unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan således inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrosket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3).

Som en säkerhetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av de neurologiska effekterna kan ciprofloxacin påverka reaktionstiden. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan därför försämrats.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

Biverkningar erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsintroduktionen av ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell behandling) anges efter organsystem och frekvens i listan nedan. Frekvensanalysen omfattar data från både oral och intravenös administrering.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($<1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Mykotiska super-infektioner			
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombocytopenia Trombocyaemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livshotande) Benmärgsdepression (livshotande)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hyperglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*		Psyko-motorisk hyperaktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Oro, Onormala drömmar Depression (som kan kulminera i självmordstankar, självmordsförsök eller fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4) Hallucinationer	Psykotiska reaktioner (som kan kulminera i självmordstankar, självmordsförsök eller fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4).	Mani inklusive hypomani

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, <1/100)	Sällsynta: (≥ 1/10 000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet *		Huvudvärk Yrsel Sömnsvårigheter Smakförändringar	Par- och dysestesi Hypoestesi Tremor Kramper (även status epilepticus) (se avsnitt 4.4) Svindel	Migrän Försämrad koordinations- förmåga Gångrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension samt pseudotumör- cerebri	Perifer neuropati och polyneuro- pati (se avsnitt 4.4)
Ögon*			Synrubbning (t.ex. diplopi)	Försämrat färgseende	
Öron och Balansorgan*			Tinnitus Hörselförlust/ Nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytmi och Torsades-de- Pointes (särskilt rapporterat hos personer med risk för QT- förlängning), ECT QT- förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärler**			Vasodilatation Hypotension	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (med astmatiska besvär)		

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($<1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag- och tarmkanalen Dyspepsi Flatulens	Antibiotika-associerad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	Pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjt transaminas Förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall med övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4.)	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Prurit Urtikaria	Ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4.)	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut Generaliserad Exantematös Pustolos (AGEP) Läkemedelsreaktion med Eosinofili och Systemiska Symtom (DRESS)
Muskulokeletala systemet och bindväv*		Muskuloskeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, rygg och bröst) Atralgi	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Muskelsvaghet Seninflammation Senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) Exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100)	Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($<1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4.) Tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerin gsstället*		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersökningar		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjt INR (international normalised ratio) hos patienter som behandlats med vitamin K-antagonister
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)

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

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

Förutom sedvanliga akuta åtgärder (t.ex. ventrikeltömning följt av administrering av aktivt kol) rekommenderas att patientens njurfunktion hålls under uppsikt, bland annat kontroll av pH och surhetsgrad i urinen vid behov) för att förhindra kristalluri. Patienten bör hållas väl hydrerad. Mg- eller Ca-haltiga antacida kan teoretiskt sett reducera upptaget av ciprofloxacin vid överdosering. Endast en mindre mängd ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

Vid överdos ska patienten ges symptomatisk behandling. EKG bör kontrolleras på grund av risken för QT intervall-förlängning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Flurorokinoloner

ATC-kod: J01MA02

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:

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

Resistensmekanism:

In-vitro-resistens mot ciprofloxacin kan erhållas genom process av stegvisa mutationer på målställen i både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV.V. Graden av kors-resistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, medan multipla mutationer oftast resulterar i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen.

Impermeabilitet och/eller resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Samtliga *in-vitro* -mekanismer observeras ofta i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas Aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.

Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

Spektrum av antibakteriell aktivitet:

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

Brytpunkter för resistensbestämning

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

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

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

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER

Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Bacillus anthracis</i> (1)
--

<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>

<i>Aeromonas</i> spp.

<i>Brucella</i> spp.

<i>Citrobacter koseri</i>

<i>Francisella tularensis</i>

<i>Haemophilus ducreyi</i>

<i>Haemophilus influenzae</i>*

<i>Legionella</i> spp.

<i>Moraxella catarrhalis</i>*

<i>Neisseria meningitidis</i>

<i>Pasteurella</i> spp.

<i>Salmonella</i> spp.*

<i>Shigella</i> spp.*

<i>Vibrio</i> spp.

<i>Yersinia pestis</i>

<u>Anaeroba mikroorganismer</u>
--

<i>Mobiluncus</i>

<u>Andra mikroorganismer</u>

<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
--

<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)

<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
--

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Acinetobacter baumannii +

Burkholderia cepacia + *

Campylobacter spp. + *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaeroba mikroorganismer

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

ORGANISMER MED NEDÄRVD RESISTENS
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaeroba mikroorganismer Undantagna de ovan angivna
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad $\geq 50\%$ i de flesta EU-länder. (\$): Naturlig inermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i>-sporer. Dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på <i>in-vitro</i>-känslighet och på djurexperimentell data tillsammans med begränsade humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren ska ta del av nationella och/eller internationella konsensusdokument med avseende på behandling av antrax. (2): Methicillin-resistenta <i>S. aureus</i> visar oftast samresistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokockstammar och vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Engångsdoser med 100-750 mg ger dosberoende maximal serumkoncentration (C_{max}) mellan 0,56 och 3,7 mg/l. Serumkoncentrationerna ökar proportionellt med doser upp till 1000 mg.

Den absoluta biotillgängligheten är cirka 70-80 %.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 iso-enzym.

Eliminering

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

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Oral administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	44.7	25.0
Metaboliter (M1-M4)	11.3	7.5

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

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för barn är begränsade.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Artikulära tolerabilitetsstudier

Såsom rapporterats för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder hos växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos. Skadan kan minskas genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta och hund) visar inga tecken på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter 2 veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Cellulosa, mikrokristallin

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos,

Laktosmonohydrat,

Titandioxid (E 171)

Makrogol,

Natriumcitratdihydrat (E331 iii)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ciprofloxacin 250 mg/500 mg/750 mg filmdragerade tabletter förpackas i PVC/Alu-blister.

Förpackningsstorlekar: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 30, 50 och 100 tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 44915

500 mg: 44916

750 mg: 44917

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-12-09/2016-09-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-17