

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ciprofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter  
Ciprofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter  
Ciprofloxacin Krka 750 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciprofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter:  
1 filmdragerad tablett innehåller 291,0 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 250 mg ciprofloxacin.

Ciprofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter:  
1 filmdragerad tablett innehåller 582,0 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 500 mg ciprofloxacin.

Ciprofloxacin Krka 750 mg filmdragerade tabletter:  
1 filmdragerad tablett innehåller 873,0 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 750 mg ciprofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

*Ciprofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter:*  
Tabletterna är vita, runda, filmdragerade, släta på ena sidan, med en delskåra på andra sidan. Tabletten kan delas i lika stora doser.

*Ciprofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter:*  
Tabletterna är vita, ovala, filmdragerade, släta på ena sidan, med en delskåra på andra sidan. Tabletten kan delas i lika stora doser.

*Ciprofloxacin Krka 750 mg filmdragerade tabletter:*  
Tabletterna är vita, ovala, filmdragerade, med delskåror på båda sidor av tabletten. Tabletten kan delas i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

## Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
  - akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom
    - Vid akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Krka 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  
Vid okomplicerad akut cystit ska ciprofloxacin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
  - akut pyelonefrit
  - komplicerade urinvägsinfektioner
  - bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
  - gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
  - epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
  - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektioner i gastrointestinalkanalerna (t ex turistdiarré)
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Profylax mot invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis*
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

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

## Barn och ungdomar

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

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

Behandlingen bör endast 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.

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

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

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

### Vuxna

| Indikationer                         |                                      | Daglig dos i mg                                            | Behandlingstidens totala längd<br>(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 exacerbation 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                                                                                                               |
|                                      |                                      | Till pre-menopausala kvinnor kan 500 mg som engångsdos ges |                                                                                                                       |
|                                      | Komplicerad cystit, akut pyelonefrit | 500 mg 2 gånger dagligen                                   | 7 dagar                                                                                                               |
|                                      | Komplicerad pyelonefrit              | 500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen     | Minst 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta för längre tid än 21 dagar vid vissa specifika tillstånd (såsom abscesser) |
|                                      | Bakteriell prostatit                 | 500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen     | 2–4 veckor (akut) till 4–6 veckor (kronisk)                                                                           |

| Indikationer                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                 | Daglig dos i mg                                        | Behandlingstidens totala längd<br>(inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner i genitala området                                                                                                                                                                                                                 | Gonokockuretrit och cervicit orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                                                  | 500 mg som engångsdos                                  | 1 dag (engångsdos)                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                | Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                              | 500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen | Minst 14 dagar                                                                                       |
| Infektioner i gastrointestinalkanalen och intraabdominella infektioner                                                                                                                                                                         | Diarré orsakad av bakteriella patogener, inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <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 | 5–14 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                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                 | 750 mg 2 gånger dagligen                               | Max 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 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                                                                                                      | Behandlingstidens totala längd<br>(inklusive möjlig initiering med parenteral behandling med ciprofloxacin) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cystisk fibros                                                                                                                                                                                                                                     | 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.                                                | 10–14 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. | 10–21 dagar                                                                                                 |
| Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges som oral behandling när så är 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                                                  | Ska anpassas till typen av infektion                                                                        |

### Äldre

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

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

| Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Serumkreatinin<br>(µmol/l) | Oral dos<br>(mg)                         |
|----------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| > 60                                               | < 124                      | Se vanlig dosering.                      |
| 30–60                                              | 124 till 168               | 250-500 mg var 12:e timme                |
| < 30                                               | > 169                      | 250-500 mg var 24:e timme                |
| Patienter med hemodialys                           | > 169                      | 250-500 mg var 24:e timme (efter dialys) |
| Patienter med peritonealdialys                     | > 169                      | 250-500 mg var 24:e timme                |

### Nedsatt leverfunktion

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

### Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas med vätska. Tabletterna ska inte tuggas. De kan tas oberoende av måltid. Om de tas på fastande mage, absorberas substansen fortare. Ciprofloxacin tabletter kan tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Däremot ska ciprofloxacin

tabletter inte administreras samtidigt med mjölkprodukter (t.ex. mjölk, yoghurt) eller mineralberikade drycker (t.ex. kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider. Därmed bör ciprofloxacin tabletter administreras antingen 1-2 timmar före eller minst 4 timmar efter mjölkprodukter eller mineralberikade drycker när dessa produkter och drycker tas separat från måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.5, stycket Föda och mjölkprodukter).

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

Om en dos missas, bör den tas omgående men inte senare än 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa schemalagda dos, ska den missade dosen inte tas och behandlingen ska fortsätta som förskrivet. Dubbel dos ska ej tas för att kompensera för en missad 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 tizanidin (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Användning av ciprofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon 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).

#### 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 skall ciprofloxacin kombineras med andra lämpliga läkemedel.

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

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

#### Infektioner i genitala området

Gonokockuretrit, -cervicit, epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* isolater.

Därför ska ciprofloxacin ges för behandling av gonokockuretrit och -cervicit endast om ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas.

För epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet bör empirisk ciprofloxacin endast övervägas i kombination med annat lämpligt antibakteriellt läkemedel (t.ex. en cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar skall 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 användas vid okomplicerad cystitis hos premenopausala kvinnor, förväntas ge lägre effekt än 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 antibakteriella läkemedel beroende på resultaten av mikrobiologisk dokumentation.

### Inhalational 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 skall bara initieras av läkare som har 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 dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin på barn (ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; jämförande läkemedel: n = 349, medelålder = 6,2 år; åldersfördelning = 1 till 17 år) visar att förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati (bedömd från led-relaterade 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 skall 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 som stämmer överens med officiella riktlinjer eller efter noggrann risk/nytta-bedömning 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 specifika svåra infektioner andra än de ovan nämnda har inte värderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning 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, skall ciprofloxacin-behandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

### 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.

#### Seninflammation och senruptur

Generellt sett skall ciprofloxacin inte användas på patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av orsakande organismer och risk/nytta-bedömning, 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

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

#### Aortaaneurysm och –dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

- för både aortaaneurysm och –dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och –dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, kärlateroskleros, 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 plötsligbuk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

#### Ögon

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

#### Fotosensitivitet

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

#### Kramper

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

#### Perifer neuropati

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

#### Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar som resulterar i försök till självmord eller självmord. I dessa fall skall ciprofloxacin-behandlingen avslutas.

#### Hjärtsjukdomar

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

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

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QT-intervallet. Därför bör försiktighet iakttas när fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, används i dessa populationer. (Se avsnitt 4.2 Äldre, 4.5, 4.8 och 4.9).

#### Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos 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.

#### Gastrointestinalsyste

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

#### Njurar och urinvägar

Kristalluri relaterat till användningen av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som får ciprofloxacin skall hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

#### Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin i stor grad utsöndras oförändrad via njurarna måste dosen anpassas för patienter med nedsatt njurfunktion i enlighet med beskrivningen i avsnitt 4.2. Detta för att undvika en ökning av biverkningar på grund av 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 spänd buk) skall behandlingen avslutas.

#### Glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell uppkomst av hemolys kontrolleras.

#### Resistens

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

#### Cytokrom P450

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

#### Metotrexat

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

#### Interaktion med laboratorietester

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

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **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 skall därför tas antingen 1–2 timmar före eller 4 timmar efter dessa preparat. Denna restriktion gäller inte antacida tillhörande gruppen H<sub>2</sub>-receptorblockerande medel.

##### Föda och mjölkprodukter

Kalciuminnehållande föda som del av en måltid påverkar inte absorptionen av ciprofloxacin (oral) i någon högre grad. Därmed kan ciprofloxacin tabletter tas i samband med måltider som innehåller

mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Ciprofloxacin tabletter administrerad samtidigt med mjölkprodukter eller mineralberikade drycker (t.ex. mjölk, yoghurt, kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider kan dock minska absorptionen av ciprofloxacin.

Samtidig administrering av mjölkprodukter eller mineralberikade drycker som tas separat från måltider och ciprofloxacin tabletter bör därför undvikas och ciprofloxacin tabletter bör administreras antingen 1-2 timmar före eller minst 4 timmar efter mjölkprodukter eller mineralberikade drycker när dessa produkter och drycker tas separat från måltider, så som det rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.2).

Se även ovanstående avsnitt Bildning av chelatkomplex.

#### Probenecid

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

#### Metoklopramid

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

#### Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och omeprazol ger något reducerad  $C_{\max}$  och AUC för ciprofloxacin.

#### Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

##### Tizanidin

Tizanidin skall 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 oönskad ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllin-framkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller fatala. Vid samtidig användning av dessa två läkemedel skall teofyllins serumkoncentrationer kontrolleras och teofyllindosen reduceras efter behov (se avsnitt 4.4).

##### Andra xantinderivat

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

##### Fenytoin

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

##### Ciklosporin

En övergående ökning av serumkreatininkoncentrationen har observerats när ciprofloxacin och ciklosporin gavs samtidigt. Det är därför nödvändigt att kontrollera koncentrationen av serumkreatinin hos dessa patienter ofta (två gånger i veckan).

##### Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin och vitamin K-antagonister kan förstärka dess antikoagulationseffekt. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att ciprofloxacins roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma.

Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprokoumon eller fluindion).

#### Duloxetin

Det har visats i en klinisk studie att samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP450 1A2 iso-enzymet, som till exempel fluvoxamin, kan leda till högre AUC och  $C_{\max}$  för duloxetin.

Även om det inte finns några tillgängliga kliniska data för en eventuell interaktion med ciprofloxacin, kan man förvänta sig liknande effekter efter samtidig administration (se avsnitt 4.4).

#### Ropinirol

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

#### Lidokain

Det har påvisats hos friska försökspersoner att samtidig användning av lidokain och ciprofloxacin (som är en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzym) minskar clearance av intravenös lidokain med 22 %. Även om behandlingen med lidokain var vältolererad kan en interaktion med ciprofloxacin, förknippad med biverkningar, eventuellt uppkomma vid samtidig administrering.

#### Klozapin

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

#### Sildenafil

Efter administrering av en oral dos sildenafil på 50 mg samtidigt med 500 mg ciprofloxacin till friska försökspersoner ökade  $C_{\max}$  och AUC för sildenafil med ungefär det dubbla. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig förskrivning av ciprofloxacin och sildenafil, där riskerna och fördelarna bör tas i beaktande.

#### Agomelatin

Det har visats i kliniska studier att fluvoxamin, en stark hämmare av CYP450 1A2-isoenzym, markant hämmar metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatin-exoneringen. Trots att det inte finns tillgängliga kliniska data för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se "Cytokrom P450" i avsnitt 4.4).

#### Zolpidem

Samtidig administrering av ciprofloxacin kan öka nivåerna av zolpidem i blodet, samtidig användning rekommenderas inte.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller feto/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan emellertid

inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på 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 bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrosket skall ciprofloxacin inte användas under amningsperioden.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Beroende på neurologiska effekter kan ciprofloxacin påverka reaktionstiden. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan därför försämrast.

### 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

Biverkningar erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsföring med ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell terapi) är sorterade efter kategori och frekvens i listan nedan. Frekvensanalysen inkluderar sammanlagda data från oral och intravenös administrering.

| Organsystem                          | Vanliga<br>≥ 1/100 till<br>< 1/10 | Mindre vanliga<br>≥ 1/1 000 till<br>< 1/100 | Sällsynta<br>≥ 1/10 000 till<br>< 1/1 000                                                                                                                                      | Mycket sällsynta<br>< 1/10 000                                                                                                | Frekvens okänd<br>(kan inte beräknas<br>från tillgängliga<br>data) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b> |                                   | Mykotiska superinfektioner                  |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                               |                                                                    |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>       |                                   | Eosinofili                                  | Leukopeni<br>Anemi<br>Neutropeni<br>Leukocytos<br>Trombocytopenia<br>Trombocytemi                                                                                              | Hemolytisk anemi<br>Agranulocytos<br>Pancytopeni (livshotande)<br>Benmärgsdepression (livshotande)                            |                                                                    |
| <b>Immunsystemet</b>                 |                                   |                                             | Allergisk reaktion<br>Allergiskt ödem/angioödem                                                                                                                                | Anafylaktisk reaktion<br>Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4)<br>Reaktion liknande serumsjuka                    |                                                                    |
| <b>Endokrina systemet</b>            |                                   |                                             |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                               | SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)                                    |
| <b>Metabolism och nutrition</b>      |                                   | Minskad aptit                               | Hyperglykemi<br>Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)                                                                                                                                   |                                                                                                                               | Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)                                |
| <b>Psykiska störningar*</b>          |                                   | Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation      | Förvirring och desorientering<br>Oro<br>Onormala drömmar<br>Depression (kan potentiellt leda till självmordstankar eller försök till självmord och självmord) (se avsnitt 4.4) | Psykotiska reaktioner (kan potentiellt leda till självmordstankar eller försök till självmord och självmord) (se avsnitt 4.4) | Mani, inkl. hypomani                                               |

| <b>Organsystem</b>                                      | <b>Vanliga</b><br>≥ 1/100 till<br>< 1/10 | <b>Mindre vanliga</b><br>≥ 1/1 000 till<br>< 1/100                             | <b>Sällsynta</b><br>≥ 1/10 000 till<br>< 1/1 000                                                                    | <b>Mycket sällsynta</b><br>< 1/10 000                                                                                                                                     | <b>Frekvens okänd</b><br>(kan inte beräknas<br>från tillgängliga<br>data)                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |                                          |                                                                                | avsnitt 4.4)<br>Hallucination                                                                                       |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet*</b>      |                                          | Huvudvärk<br>Yrsel<br>Sömnstörningar<br>Smakförändringar                       | Par- och dysestesi<br>Hypoestesi<br>Tremor<br>Kramper (inklusive<br>status epilepticus<br>(se avsnitt 4.4)<br>Yrsel | Migrän<br>Försämrad<br>koordinations-<br>förmåga<br>Gångrubbning<br>Förändrat<br>luktsinne<br>Intrakraniell<br>hypertension och<br>benign<br>intrakraniell<br>tryckökning | Perifer neuropati<br>och polyneuropati<br>(se avsnitt 4.4)                                                                                                                                                 |
| <b>Ögon*</b>                                            |                                          |                                                                                | Synrubbning (t.ex.<br>dubbelseende)                                                                                 | Förvrängt<br>färgseende                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Öron och<br/>balansorgan*</b>                        |                                          |                                                                                | Tinnitus<br>Hörselförlust/<br>Nedsatt hörsel                                                                        |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hjärtat**</b>                                        |                                          |                                                                                | Takykardi                                                                                                           |                                                                                                                                                                           | Ventrikulär<br>arytmi och<br>torsade de pointes<br>(har rapporterats<br>övervägande för<br>patienter med<br>riskfaktorer för<br>QT-förlängning),<br>EKG QT-<br>förlängning<br>(se avsnitt 4.4 och<br>4.9). |
| <b>Blodkärl**</b>                                       |                                          |                                                                                | Vasodilatation<br>Hypotension<br>Svimmelhet                                                                         | Vaskulit                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Andningsvägar,<br/>bröstcorg och<br/>mediastinum</b> |                                          |                                                                                | Dyspné<br>(inklusive<br>astmatiskt tillstånd)                                                                       |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                   | Illamående<br>Diarré                     | Kräkning<br>Smärta i mag-<br>tarmkanalen och<br>buken<br>Dyspepsi<br>Flatulens | Antibiotika-<br>associerad kolit (i<br>mycket sällsynta<br>fall möjligen med<br>dödlig utgång) (se<br>avsnitt 4.4.) | Pankreatit                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Lever och<br/>gallvägar</b>                          |                                          | Förhöjt<br>transaminas<br>Förhöjt bilirubin                                    | Nedsatt<br>leverfunktion<br>Kolestatisk ikterus<br>Hepatit                                                          | Levernekros (i<br>mycket sällsynta<br>fall övergång till<br>livshotande<br>leversvikt) (se<br>avsnitt 4.4)                                                                |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Hud och subkutan<br/>vävnad</b>                      |                                          | Hudutslag<br>Pruritus<br>Urtikaria                                             | Ljuskänslighets-<br>reaktioner (se<br>avsnitt 4.4)                                                                  | Petekier<br>Erythema<br>multiforme<br>Erythema<br>nodosum<br>Stevens-Johnson<br>syndrom (kan                                                                              | Akut<br>generaliserad<br>exantematös<br>pustulos (AGEP)<br>Läkemedels-<br>reaktion med<br>eosinofili och<br>systemiska                                                                                     |

| Organsystem                                                                           | Vanliga<br>≥ 1/100 till<br>< 1/10 | Mindre vanliga<br>≥ 1/1 000 till<br>< 1/100                                                                | Sällsynta<br>≥ 1/10 000 till<br>< 1/1 000                                                | Mycket sällsynta<br>< 1/10 000                                                                                                                           | Frekvens okänd<br>(kan inte beräknas<br>från tillgängliga<br>data)                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       |                                   |                                                                                                            |                                                                                          | vara livshotande)<br>Toxisk epidermal<br>nekrols (kan<br>vara livshotande)                                                                               | symtom (DRESS)                                                                         |
| <b>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv*</b>                                 |                                   | Muskuloskeletala<br>smärta (t.ex.<br>smärta i<br>extremiterna,<br>ryggsmärta,<br>bröstsmerter)<br>Artralgi | Myalgi<br>Artrit<br>Ökad muskeltonus<br>och kramper                                      | Muskelsvaghet<br>Tendinit<br>Senruptur (främst<br>halsen) (se<br>avsnitt 4.4)<br>Exacerbation av<br>symtomen av<br>myasthenia gravis<br>(se avsnitt 4.4) |                                                                                        |
| <b>Njurar och<br/>urinvägar</b>                                                       |                                   | Nedsatt<br>njurfunktion                                                                                    | Njursvikt<br>Hematuri<br>Krystalluri (se<br>avsnitt 4.4)<br>Tubulointerstitial<br>nefrit |                                                                                                                                                          |                                                                                        |
| <b>Allmänna symtom<br/>och/eller symtom<br/>vid<br/>administrerings-<br/>stället*</b> |                                   | Asteni<br>Feber                                                                                            | Ödem<br>Svettning<br>(hyperhidros)                                                       |                                                                                                                                                          |                                                                                        |
| <b>Undersökningar</b>                                                                 |                                   | Förhöjning av<br>alkaliska<br>fosfatvärdet                                                                 | Förhöjt amylas                                                                           |                                                                                                                                                          | Förhöjning av<br>INR (hos<br>patienter<br>behandlade med<br>vitamin K<br>antagonister) |

\* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symptom (inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar), minnes- och koncentrationsstörningar, 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 hjärklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Incidensen av artropati (artralgi, artrit), som nämns ovan, härrör från insamlade data efter studier gjorda på vuxna. Hos barn har artropati rapporterats vanligt förekommande (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://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, abdominellt obehag, nedsatt njur- och leverfunktion liksom kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

Utöver bedömning av nödsituationen enligt rutin t.ex. ventrikeltömning följt av medicinskt kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienterna ska hållas väl hydrerade. Antacida innehållande kalcium eller magnesium kan teoretiskt minska absorptionen av ciprofloxacin vid en överdos.

Endast en liten mängd av ciprofloxacin (< 10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

I händelse av överdosering, skall symtomatisk behandling ges. EKG monitorering bör göras på grund av risken för förlängt QT-intervall.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, fluorokinoloner, ATC-kod J01MA02

#### Verkningsmekanism:

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

#### PK/PD-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. 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 resistens-påverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in vitro*-mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas 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.

#### EUCAST Rekommendationer

| Mikroorganism                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Känsliga                    | Resistenta               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$  | $R > 0,5 \text{ mg/l}$   |
| <i>Salmonella</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | $S \leq 0,06 \text{ mg/l}$  | $R > 0,06 \text{ mg/l}$  |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$   | $R > 0,5 \text{ mg/l}$   |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | $S \leq 1 \text{ mg/l}$     | $R > 1 \text{ mg/l}$     |
| <i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | $S \leq 1 \text{ mg/l}$     | $R > 1 \text{ mg/l}$     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $S \leq 0,06 \text{ mg/l}$  | $R > 0,06 \text{ mg/l}$  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$ | $R > 0,125 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$  | $R > 0,06 \text{ mg/l}$  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$  | $R > 0,03 \text{ mg/l}$  |
| Ej artrelaterade brytpunkter*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$  | $R > 0,5 \text{ mg/l}$   |
| 1. <i>Staphylococcus</i> spp.- brytpunkter för ciprofloxacin relateras till högdosterapi.<br>* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas. |                             |                          |

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

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u><br><i>Bacillus anthracis</i> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u><br><i>Aeromonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Francisella tularensis</i><br><i>Haemophilus ducreyi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp.*<br><i>Shigella</i> spp.*<br><i>Vibrio</i> spp.<br><i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u><br><i>Mobiluncus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Andra mikroorganismer</u><br><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)<br><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)<br><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)<br><i>Staphylococcus</i> spp. *(2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup><br><i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+,*</sup><br><i>Campylobacter</i> spp. <sup>+,*</sup><br><i>Citrobacter freundii</i> <sup>*</sup><br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i> <sup>*</sup><br><i>Escherichia coli</i> <sup>*</sup><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>*</sup><br><i>Morganella morganii</i> <sup>*</sup><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>*</sup><br><i>Proteus mirabilis</i> <sup>*</sup><br><i>Proteus vulgaris</i> <sup>*</sup><br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>*</sup><br><i>Pseudomonas fluorescens</i><br><i>Serratia marcescens</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium acnes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ORGANISMER MED NEDÄRVD RESISTENS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u><br><i>Actinomyces</i><br><i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria monocytogenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Anaeroba mikroorganismer</u><br><i>Undantagna de ovan listade</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <u>Andra mikroorganismer</u><br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer.</p> <p>+ Resistensgrad <math>\geq 50\%</math> i de flesta EU-länder.</p> <p>(\$): Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism.</p> <p>(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 begränsad humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av antrax.</p> <p>(2): Methicillin-resistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.</p> |

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering av engångsdoser med 250 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 av en intravenös infusion av 400 mg ciprofloxacin given under 60 minuter var 12:e timme.

#### Distribution

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

#### Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har iakttagits, vilka har identifierats som: Desetylciprofloxacin ( $M^1$ ), sulfociprofloxacin ( $M^2$ ), oxociprofloxacin ( $M^3$ ) och formylciprofloxacin ( $M^4$ ). Metaboliterna visar *in-vitro* antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen. Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 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 ( $M^1$ - $M^4$ )            | 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 begränsad.

I en studie på barn var  $C_{max}$  och AUC inte åldersberoende (över 1 års ålder). Ingen märkbar ökning för  $C_{max}$  och AUC iaktogs vid upprepad dosering (10 mg/kg 3 gånger dagligen).

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

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

#### *Artikulära tolerabilitetsstudier*

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av brottskadan 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 brottskador. 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  
kolloidal kiseldioxid, vattenfri  
mikrokristallin cellulosa  
natriumstärkelseglykolat (typ A)  
povidon K-25  
magnesiumstearat

#### *Filmdragering*

hypromellos  
propylenglykol  
talk  
titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/PVC-PVDC blister

250 mg filmdragerade tabletter: kartonger med 10, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter (1, 2, 3 eller 10 blisterkartor med 10 filmdragerade tabletter).

500 mg filmdragerade tabletter: kartonger med 6, 10, 16, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter (1 blisterkarta med 6 filmdragerade tabletter, 2 blisterkartor med 8 filmdragerade tabletter och 1, 2, 3 eller 10 blisterkartor med 10 filmdragerade tabletter).

750 mg filmdragerade tabletter: kartonger med 12, 10, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter (2 blisterkartor med 6 filmdragerade tabletter och 1, 2, 3 eller 10 blisterkartor med 10 filmdragerade tabletter).

Sjukhusförpackningar med 50 filmdragerade tabletter (10 blisterkartor med 5 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

250 mg: 23876  
500 mg: 23877  
750 mg: 23878

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

Datum för det första godkännandet: 2006-11-24  
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-05-18

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

2025-05-28

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)