

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Mylan 100 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Mylan 250 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Mylan 500 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Mylan 750 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciprofloxacin Mylan 100 mg: Varje tablett innehåller 100 mg ciprofloxacin (som hydroklorid).
Ciprofloxacin Mylan 250 mg: Varje tablett innehåller 250 mg ciprofloxacin (som hydroklorid).
Ciprofloxacin Mylan 500 mg: Varje tablett innehåller 500 mg ciprofloxacin (som hydroklorid).
Ciprofloxacin Mylan 750 mg: Varje tablett innehåller 750 mg ciprofloxacin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ciprofloxacin Mylan 100 mg:

Vita bikonvexa, runda filmdragerade tabletter märkta "CF" på ena sidan och "G" på den andra.

Ciprofloxacin Mylan 250 mg:

Vita bikonvexa, runda filmdragerade tabletter märkta "CF", "250" på var sida om en brytskåra på ena sidan och "G" på den andra.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Ciprofloxacin Mylan 500 mg:

Vita bikonvexa, kapselformade, filmdragerade tabletter märkta "CF", "500" på var sida om en brytskåra på ena sidan och "G" på den andra.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Ciprofloxacin Mylan 750 mg:

Vita bikonvexa, kapselformade, filmdragerade tabletter märkta "CF", "750" på var sida om en brytskåra på ena sidan och "G" på den andra.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Mylan 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.

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
 - exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
 - pneumoni

Vid exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Mylan endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinusit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Okomplicerad akut cystit.
Vid okomplicerad akut cystit ska Ciprofloxacin Mylan 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 gastrointestinalkanalen (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.

Pediatriisk population

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Behandlingens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och på den 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 (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i nedre luftvägarna orsakade av gramnegativa bakterier		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, okomplicerad akut pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Komplicerad akut pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta 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 (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 gastrointestinalkanalerna 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 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i skelett och leder		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Max 3 månader
<p>Patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.</p> <p>Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet med officiella riktlinjer.</p>		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)

Indikationer	Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är kliniskt lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	500 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrik population

Indikationer	Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initiering med parenteral behandling med ciprofloxacin)
Bronkopulmonella infektioner orsakade av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos patienter med 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 patienter

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/ 1,73m ²)	Serumkreatinin (µmol/l)	Oral dos (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

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

Administreringsätt

För oral användning

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

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.

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 eller 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 genitila området

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

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

För epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet, ska behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar 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 ges vid okomplicerad cystit hos premenopausala kvinnor, förväntas ge lägre effekt jämfört med en behandling under längre tid. Detta är viktigt att ta hänsyn till med tanke på *Escherichia coli*s ökande resistens mot kinoloner.

Intraabdominella infektioner

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

Turistdiarré

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

Infektioner i skelett och leder

Ciprofloxacin ska användas i kombination med andra 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 koncensusdokument 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 orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med 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 akut pyelonefrit

Ciprofloxacinbehandling vid komplicerad 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 läkare för råd.

Muskuloskeletala systemet

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 tillfällena där standardterapi misslyckats eller bakterieresistens, när mikrobiologiska data motiverar användningen av ciprofloxacin.

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till hälsenan), ibland bilateralt, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre för äldre patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och för de 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.

Myastenia gravis

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

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).

Centrala nervsystemet

Ciproprofloxacin är, liksom andra kinoloner känt för att kunna utlösa kramper och sänka kramptröskeln. Fall av status epilepticus har rapporterats. Ciproprofloxacin skall användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder skall behandlingen med ciproprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8). Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciproprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar som kulminerar i självmordsförsök eller självmord. I sådana fall skall ciproprofloxacin-behandlingen avslutas.

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 ciproprofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickningar, känselbortfall eller svaghet uppträder, innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Ögon

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

Hjärtat

Försiktighet bör iaktas när fluorokinoloner, inklusive ciproprofloxacin 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 QTC-förlängande läkemedel. Därför bör försiktighet iaktas vid användning av fluorokinoloner, inklusive ciproprofloxacin, hos dessa populationer.

(Se avsnitt 4.2 (Äldre patienter), och avsnitten 4.5, 4.8 och 4.9).

Aortaaneurysm

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter att andra behandlingsalternativ övervägts för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller för patienter som diagnosticerats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för aortaaneurysm och -dissektion (t. ex Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasu arterit, jättecellsarterit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

Vid plötsligt insättande buk-, bröst- eller ryggsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsmottagning.

Dysglykemi

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

Gastrointestinala systemet

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

Krystalluri 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 utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna kan dosjustering enligt avsnitt 4.2 krävas för patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika en ökad biverkningsfrekvens 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 har 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, ropinirole, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat. 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).

Metotrexat

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

Interaktion med laborietester

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

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 kelatkomplex

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 H₂-receptorblockerande medel.

Föda och mjölkprodukter

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

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid påskyndar absorptionen av ciprofloxacin (oral) vilket resulterar i att maximal plasmakoncentration nås snabbare. Ingen påverkan på ciprofloxacins biotillgänglighet har observerats.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och omeprazol innehållande läkemedel ger en liten minskning i 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 methotrexat 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 serumkoncentrationerna 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 förhöjning av kreatininkoncentrationen i serum har observerats när läkemedel innehållande ciprofloxacin och ciklosporin gavs samtidigt. Det är därför nödvändigt att kontrollera kreatininkoncentrationen i serum ofta (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist kan förstärka anti-koaguleringsseffekt. 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. INR bör kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist (t ex warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Duloxetin

I kliniska studier har det visats att samtidig användning av duloxetin med starka hämmare av isoenzymet CYP450 1A2 kan resultera i en ökning av AUC och C_{max} för duloxetin. Fastän inga kliniska data finns tillgängliga beträffande en möjlig interaktion med ciprofloxacin kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (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

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig användning av läkemedel innehållande lidokain och ciprofloxacin, som är en måttlig hämmare av CYP450 isoenzym 1A2, sänker clearance för intravenöst lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandlingen tolererades väl kan interaktion med ciprofloxacin förknippad med biverkningar uppstå 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

Hos friska försökspersoner sågs en ungefärlig dubbling av C_{max} och AUC för sildenafil efter en oral dos på 50 mg givet samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Försiktighet bör därför iaktas när ciprofloxacin förskrivs tillsammans med sildenafil och riskerna kontra nyttan med behandlingen bör tas i beaktande.

Agomelatin

I kliniska studier har det visats att fluvoxamin, en potent hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, märkbart hämmar metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatinexponeringen. Även om det inte finns några kliniska data tillgängliga beträffande en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en moderat hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se Cytokrom P450 i avsnitt 4.4).

Zolpidem

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller fetoneonatal 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 ledbrusket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3).

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

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrusket 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 försämrats.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

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

Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer				
	Mykotiska superinfektioner			
Blodet och lymfsystemet				
	Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombocytopenia Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livs- hotande) Benmärgs- depression (livshotande)	
Immunsystemet				

Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Allergisk reaktion Allergiskt ödem / angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
Endokrina systemet				
				Syndrom med olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition				
	Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*				
	Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (kan potentiellt kulminera i självmordstankar eller självmordsförsök och självmord) (se avsnitt 4.4) Hallucination	Psykotiska reaktioner (kan potentiellt kulminera i självmordstankar eller självmordsförsök och självmord) (se avsnitt 4.4)	Mani, hypomani
Centrala och perifera nervsystemet*				
	Huvudvärk Svindel Sömnstörningar Smakförändringar	Par- och dysestes Hypoestesi Tremor Kramper (inklusive status epilepticus) (se avsnitt 4.4) Yrsel	Migrän Försämrad koordinationsförmåga Gånggrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension samt pseudotumor cerebri	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
Ögon*				
		Synrubbning (t ex dubbelseende)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*				

Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Tinnitus Hörsselförlust / Nedsatt hörsel		
Hjärtat				
		Takykardi		Ventrikulär arytm och torsade de pointes (har rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9).
Blodkärl				
		Vasodilatation Hypotension Svimming	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
		Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen				
Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag- tarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika- associerad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	Pankreatit	
Lever och gallvägar				
	Förhöjt transaminas Förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad				

Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Läkemedelsinducerad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv*				
	Muskuloskeletal smärta (t ex smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmärta) Artralgi	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Muskelsvaghet Tendinit Senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) Exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar				
	Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4) Tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*				
	Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersökningar				
	Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjt INR (international normalized ratio) (hos patienter som behandlas med en vitamin K-antagonist)

*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, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar 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)

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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

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

Hantering

Utöver rutinåtgärder t ex ventrikeltömning följt av behandling med aktivt kol rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surhet, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienten ska hållas väl hydrerad. Det finns teoretiska belägg för att kalcium- och magnesiuminnehållande antacida kan reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdos. Endast en liten mängd av ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritonealdialys.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella kinolonderivat, 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.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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 Aeurogenosa*) 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	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0.06 mg/L	R > 0.06 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.125 mg/L	R > 0.125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ *Staphylococcus spp.*- brytpunkter för ciprofloxacin relateras till högdosterapi.

* 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 artspezifisk 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 ciprofloxacinens känslighet (för *Streptococcus*-arter se avsnitt 4.4).

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Bacillus anthracis (1)

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

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

Anaeroba mikroorganismer

Mobiluncus

Andra mikroorganismer

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

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM

Aeroba grampositiva mikroorganismer

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

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

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

Anaeroba mikroorganismer

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

ORGANISMER MED NEDÄRVAD RESISTENS

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroba mikroorganismer

Undantagna de ovan listade

Andra mikroorganismer

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer.

+ Resistensgrad $\geq 50\%$ i de flesta EU-länder.

(\$): Naturlig inermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism.

(1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av *Bacillus anthracis*- 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 infektiva dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på *in vitro* 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.

(2): Methicillin-resistenta *S.aureus* 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.

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: Desetylenciprofloxacin (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-enzymen.

Eliminering

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

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Oral administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metaboliter (M1-M4)	11,3	7,5

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

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för barn är 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

Gängse 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 broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos. Skadan kan

minskas genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta och hund) visar inga tecken på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter 2 veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

cellulosa, mikrokristallin
majsstärkelse
krospovidon
stärkelse, pregelatiniserad
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
magnesiumstearat

Filmdragering

hypromellos
titandioxid (E 171)
polydextros
glyceroltriacetat
makrogol 8000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ciprofloxacin Mylan 100 mg filmdragerade tabletter

PVDC/PVC/aluminiumfolieblister packade i kartong: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 100 och 120 tabletter.

Ciprofloxacin Mylan 250/500/750 mg filmdragerade tabletter

PVDC/PVC/aluminiumfolieblister packade i kartong: 1, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 100 och 120 tabletter.

PP-burk med PE-lock (vid behov med utfyllnadsmaterial av PE): 6, 10, 12, 14, 16, 20, 100 och 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15936
15937
15938
15939

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2000-05-31
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-09-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-29