

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Orion 250 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Orion 500 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Orion 750 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad Ciprofloxacin Orion 250 mg tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 250 mg ciprofloxacin.

Varje filmdragerad Ciprofloxacin Orion 500 mg tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 500 mg ciprofloxacin.

Varje filmdragerad Ciprofloxacin Orion 750 mg tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 750 mg ciprofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter med en skåra på båda sidor. Den ena sidan är präglad med "F" och "23" på varsin sida om skåran. Diametern på tablettens är 11,1 mm. Tablettens kan delas i två lika stora doser.

500 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och präglade med "F22" på den andra sidan. Storleken på tablettens är 18,2 mm x 8,1 mm. Tablettens kan delas i två lika stora doser.

750 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter präglade med "C" på den ena sidan och "93" på den andra sidan. Storleken på tablettens är 22,3 mm x 8,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Orion 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 ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier

- Akut pyelonefrit
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
- Bakteriell prostatit
- Epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
- Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
Vid ovan nämnda infektioner i genitala området och när det kan antas eller att det är fastställt att de är orsakade av *Neisseria gonorrhoeae* är det särskilt viktigt att ta del av lokal information rörande förekomsten av resistens mot ciprofloxacin och att fastställa känsligheten genom laboratorietester.
- 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.

Vid följande indikationer ska ciprofloxacin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner

- Okomplicerad akut cystit
- Akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom inklusive kronisk bronkit

Pediatrisk 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 sättas in 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.

Behandlingens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och på dess kliniska och bakteriologiska förlopp.

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.

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i nedre luftvägarna		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut 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 upp 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, men behandlingen kan fortsätta under 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)
Infektioner i genitala området	Gonokockuretrit och -cervicit orsakade av <i>Neisseria gonorrhoeae</i> känsliga för ciprofloxacin	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet, inklusive fall orsakade av <i>Neisseria gonorrhoeae</i> känsliga för ciprofloxacin	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar

Infektioner i gastrointestinalkanalen	Diarré orsakad av bakteriella patogener, inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1 och empirisk behandling av 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
Behandling av infektioner eller profylax hos patienter med neutropeni. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel.		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)
Post-expositionsprofylax 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 i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial 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 till 14 dagar

Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen till 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos	10 till 21 dagar
Post-expositionsprofylax 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.	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen 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

Rekommenderad start- och underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Serumkreatinin(μmol/l)	Oral dos (mg)
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30–60	124–168	250–500 mg var 12:e timme
< 30	> 169	250–500 mg var 24:e timme
Patienter 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.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska. 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 tabletter med ciprofloxacin inte administreras samtidigt med mjölkprodukter (t.ex. mjölk eller 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 eller drycker tas separat från måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.5, avsnitt ”Föda och mjölkprodukter”).

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

Ciprofloxacin-tabletter ska inte krossas och är därför inte lämpliga för behandling av vuxna och pediatrika patienter som inte kan svälja tabletter. Hos dessa patienter kan en annan formulering (oral suspension) användas.

Om en dos missas, ska den tas när som helst men senast 6 timmar före nästa planerade dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dos, ska den missade dosen inte tas och behandlingen fortsätter enligt ordination med nästa planerade dos. En dubbel dos ska inte 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
- 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).

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.

Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

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

Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infektioner i genitala området

Gonokockuretrit och -cervicit, epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet kan vara orsakade av fluorokinolonresistent *Neisseria gonorrhoeae*-isolat.

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

För epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet ska empirisk behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt läkemedel (t.ex. en cefalosporin), om inte ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas på grund av lokal information om förekomsten. Om infektionen inte lindras efter 3 dagars behandling, ska byte till en annan behandling övervägas.

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.

Inhalationsantrax

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

Pediatrisk population

Det är av särskild vikt att användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar följer officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling ska 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 ska bara initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning, på grund av risk för biverkningar relaterade till leder och kringliggande vävnader (se avsnitt 4.8).

Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

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

Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

Ciprofloxacinbehandling vid urinvägsinfektioner kan övervägas när annan behandling inte kan användas, och ska baseras på resultat från mikrobiologisk dokumentation. Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1–17 år.

Andra specifika svåra infektioner

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

Användningen av ciprofloxacin för 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, ska ciprofloxacinbehandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

Muskuloskelettala systemet

Generellt sett ska ciprofloxacin inte användas på patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av orsakande organismer och risk/nyttabedömning, kan dock ciprofloxacin i mycket sällsynta fall, förskrivas till dessa patienter för

behandling av vissa svåra infektioner, särskilt vid tillfällen där standardterapi misslyckats eller vid bakterieresistens, när mikrobiologiska data motiverar användningen av ciprofloxacin.

Seninflammation och senruptur

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. 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.

Myasthenia gravis

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

Fotosensitivitet

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

Krampanfall

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

Psykiatriska störningar

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. Om depression, psykos, självmordsrelaterade tankar eller självdestruktivt beteende inträffar, ska behandlingen med ciprofloxacin 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 ciprofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symptom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Hjärtat

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 elektrolyttrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

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

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 aortadissektion 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, jättecellarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

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

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

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

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.

Gastrointestinalsystemet

Förekomsten av allvarlig och ihållande diarré under och efter behandling (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräver en omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall ska 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 ska hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

I och med att ciprofloxacin till stor del utsöndras oförändrat via njurarna så behövs dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion som beskrivits i avsnitt 4.2 för att undvika en ökning i biverkningar på grund av ansamling 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, gulshot, mörk urin, klåda eller spänd buk) ska behandlingen avslutas.

Ögon

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

Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. 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 och agomelatin). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat. Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin ska därför noga följas för att upptäcka kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. av teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5).

Metotrexat

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

Interaktion med bakteriologiska tester

Ciprofloxacin har en viss *in vitro*-aktivitet mot mykobakterier. Därför kan *Mycobacterium tuberculosis* ge falska negativa bakteriologiska testresultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

Hjälpämnen

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

Mediciner som kan förlänga QT-intervallet

Så som andra flurorokinoloner ska ciprofloxacin användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotiska) (se avsnitt 4.4).

Effekter av andra produkter på ciprofloxacin

Bildning av chelatkomplex

Samtidig oral administrering av ciprofloxacin och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t.ex. kalcium, magnesium, aluminium och järn), fosfatbundna polymerer (t.ex. sevelamer eller lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t.ex. didanosin-tabletter) innehållande magnesium, aluminium eller kalcium reducerar absorptionen av ciprofloxacin. Ciprofloxacin ska därför tas antingen 1–2 timmar före eller 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 av ciprofloxacin (oral) i någon högre grad. Därmed kan ciprofloxacin tabletter tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Ciprofloxacin-tabletter administrerade 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 eller drycker tas separat från måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.2). Se även ovanstående stycke ”Bildning av chelatkomplex”.

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid ökar absorptionen av oralt ciprofloxacin vilket resulterar i en kortare tid att uppnå maximal plasmakoncentration. Ingen effekt sågs på biotillgängligheten av ciprofloxacin.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och omeprazol resulterar i en lätt minskning av $C_{\max}$ och AUC av ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

Tizanidin

Tizanidin ska inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med friska individer sågs en ökning av tizanidins 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 ska 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

När ciprofloxacin och cyklosporin administrerades samtidigt sågs en övergående ökning av serumkoncentrationen av kreatinin. På grund av detta så ska serumkreatinin nivåerna monitoreras ofta (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist, såsom warfarin, kan förstärka den antikoagulerande effekten. Risker 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 orala antikoagulantia (t.ex. wafarin, acenocoumarol, phenprocoumonum eller fluindion).

Glibenklamid

I vissa fall kan samtidig administrering av ciprofloxacin och glibenklamid öka verkan av glibenklamid (hypoglykemi).

Duloxetin

I kliniska studier så har det visat sig att samtidig användning av duloxetin med starka inhibitorer av isoenzymet CYP450 1A2 så som fluvoxamin kan resultera i en ökning av AUC och $C_{\max}$ av duloxetin. Trots att inga kliniska data är tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin så kan liknade 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 isoenzymet CYP450 1A2, 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 administrering av lidokain och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, minskar clearance av intravenös lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandling tolererades väl så kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin associerad med biverkningar ske 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

$C_{\max}$ och AUC för sildenafil ökades cirka två gånger hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg administrerad samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Därav bör försiktighet iakttagas vid samtidig förskrivning av ciprofloxacin och sildenafil med åtanke på risken och nyttan.

Agomelatin

I kliniska studier har det visats att fluvoxamin, en stark 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 för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en medelstark CYP450 1A2-hämmare, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Zolpidem

Samtidig administrering med 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. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. 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).

Det är att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré som förekommer hos mindre än 3 % av patienter.

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 av ciprofloxacin.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Mykotiska super-infektioner			
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombocytopeni Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livshotande) Benmärgsdepression (livshotande)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem/ angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
Endokrina systemet					SIADH (inadekvat ADH-sekretion)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiatriska tillstånd*		Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (som potentiellt kan kulminera i självmordsbeteende/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord, se avsnitt 4.4) Hallucinationer	Psykotiska reaktioner (som potentiellt kan kulminera i självmordsbeteende/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord, se avsnitt 4.4)	Mani Hypomani
Centrala och perifera nervsystemet *		Huvudvärk Yrsel Sömnstörningar Smakförändringar	Par- och dysestesi Hypestesi Tremor Kramper (inklusive status epilepticus, se avsnitt 4.4) Yrsel (vertigo)	Migrän Försämrade koordinationsförmåga Gångrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och benign intrakraniell tryckökning	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
Ögon*			Synrubbning (t.ex. dubbelseende)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörsselförlust/nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytm och Torsades de pointes (har rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)

Organsystem	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl**			Vasodilatation Hypotension Svimning	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i magtarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotikaassocierad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen livshotande) (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		Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> Stevens–Johnsons syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolis (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedelsinducerad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskulo- skeletala systemet och bindväv*		Muskulo- skeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmerter) Artralgi	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Muskelsvaghet Tendinit Senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) Exacerbation av symtom av <i>myastenia gravis</i> (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4) Tubulo- interstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrere- ningsstället*		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersök- ningar och prov- tagningar		Förhöjning av alkaliska fosfatasvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjt INR- värde (hos patienter som behandlats med vitamin K- 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, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom [inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar], försämrat minne och koncentrationsförmåga och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrik population

Förekomsten av artropati (artralgi, artrit) som nämns ovan hänvisar till data från studier på vuxna. För 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

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

Utöver bedömning av nödsituationen enligt rutin, t.ex. ventrikeltömning följt av tillförsel av medicinsk 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 reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdosering.

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

I händelse av överdosering, ska 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 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.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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 korsresistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, medan multipla mutationer oftast resulterar i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen. Impermeabilitet och/eller resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. 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.

Brytpunkter för resistensbestämning

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

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

Spektrum för antibakteriell aktivitet

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

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

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMER MED NEDÄRVD RESISTENS
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> Undantagna de ovan listade
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad $\geq 50\%$ i de flesta EU-länder (\$): Naturlig inermidiär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i>-sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiösa dosen. 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): Meticillin-resistenta <i>S. aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot meticillin 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}) på mellan 0,56 och 3,7 mg/l. Serumkoncentrationerna ökar proportionellt med doser upp till 1 000 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 (urinvägar, 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 (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) och formylciprofloxacin (M4). Metaboliterna visar *in vitro*-antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen.

Det är känt att ciprofloxacin är en medelstark hämmare av CYP 450 1A2 isoenzymer.

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.

Pediatrika patienter

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 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, hund) visar inga tecken på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter två veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumfolie blister

250 mg: 10 och 20 filmdragerade tabletter
500 mg: 10, 20 och 50 filmdragerade tabletter
750 mg: 10, 20, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 55067
500 mg: 55068
750 mg: 55069

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-11-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-04