

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin SUN 500 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande ciprofloxacin 500 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita, kapselformade filmdragerade tabletter märkta med '500' på ena sidan och släta på den andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin SUN 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
 - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom. Vid exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin SUN filmdragerade tabletter endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Okomplicerad akut cystit. Vid okomplicerad akut cystit ska Ciprofloxacin SUN filmdragerade tabletter 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
- Genitala infektioner
 - 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 för behandling av neutropena patienter med feber, som misstänks bero på bakteriell infektion.

Barn och ungdomar

- Bronko-pulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komlicerade 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 ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

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 det kliniska och bakteriologiska förloppet.

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

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

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 till 3 månader
Urinvägs- infektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad 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 pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Komplicerad pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta för längre tid än 21 dagar vid vissa specifika tillstånd (såsom abscesser)
	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	Uretrit och cervicit orsakade av gonokocker	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i gastrointestinala nalen 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

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
	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		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Skelett- och ledinfektioner		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Max 3 månader
Patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet med officiella riktlinjer.		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.
Profylax mot invasiv infektion orsakad av <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.		500 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrik population

Indikationer	Daglig dos	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initiering med parenteral behandling med ciprofloxacin)
Cystisk fibros	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	10 till 14 dagar

Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen upp till 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	10 till 21 dagar
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och 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 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.

Patienter med 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.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela med vätska. De kan tas oberoende av måltid. Om de tas på fastande mage, absorberas substansen fortare. Ciprofloxacin ska inte tas med mjölkprodukter (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 tizanidine (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

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.

Aortaaneurysm en aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, kärlateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

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

Vid 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, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

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

*Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)*
Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner i luftvägarna beroende på otillräcklig effekt.

Infektioner i genitala området
Gonokock uretrit, cervicit, epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* isolat.

Därför ska ciprofloxacin endast ges för behandling av gonokock uretrit eller cervicit om ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas.

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

Urinvägsinfektioner
Resistens mot fluorokinoloner av *Escherichia coli* - den vanligaste patogenen involverad i urinvägsinfektioner - varierar inom EU. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av resistens hos *Escherichia coli* mot fluorokinoloner.

Den engångsdos av ciprofloxacin som kan användas vid okomplicerad cystit hos premenopausala kvinnor förväntas vara associerad med lägre effekt än längre behandlingstid. Detta är desto viktigare att ta hänsyn till när det gäller den ökande resistensen hos *Escherichia coli* mot kinoloner.

Intraabdominella infektioner
Det finns begränsade data avseende effekten av ciprofloxacin vid behandling av postkirurgiska intraabdominella infektioner.

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

Infektioner i skelett och leder
Ciprofloxacin ska användas i kombination med andra antibakteriella läkemedel beroende på resultaten av mikrobiologisk dokumentation.

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

Pediatrik 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

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

Andra specifika svåra infektioner

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

Användningen av ciprofloxacin för specifika svåra infektioner andra än de ovan nämnda har inte värderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

Överkänslighet

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

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

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och

fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. 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.

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

Ögon

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

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).

Centrala nervsystemet

Ciprofloxacin, liksom andra kinoloner, är kända för att kunna utlösa kramper och sänka kramptröskeln. Fall av icke konvulsiva status epileptikus rapporterats. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8). 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. I dessa fall skall ciprofloxacin-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 ciprofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Hjärtat

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

- medfött långt 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, avsnitt 4.5, avsnitt 4.8, avsnitt 4.9).

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.e.x. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsöcket.

Gastrointestinalsyste

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

Eftersom ciprofloxacin i stor utsträckning utsöndras i oförändrad form via njurarna behövs dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) för att undvika 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, gulsot, mörk urin, klåda eller spänd buk) ska behandlingen avslutas.

Glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika 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, klopazepam, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, 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 teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5).

Metotrexat

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

Interaktion med laborietester

Ciprofloxacinens *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 chelatkomplex

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

Föda och mjölkprodukter

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

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid accelererar absorptionen av ciprofloxacin (oralt intaget) och resulterar i att maximala plasmakoncentrationer nås snabbare. Ingen effekt har observerats på biotillgängligheten för ciprofloxacin.

Omeprazol

Samtidig administrering av läkemedel som innehåller ciprofloxacin och omeprazol ger något reducerat C_{max} och AUC för ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

Tizanidin

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

Metotrexat

Renal tubulär transport av 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 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

En övergående höjning av serumkreatinin observerades när läkemedel som innehöll ciprofloxacin och ciklosporin administrerades samtidigt. Det är därför nödvändigt att kontrollera serumkreatinin hos dessa patienter regelbundet (två gånger i veckan).

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist kan förstärka dess anti-koagulerings effekt. 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 vitamin K-antagonist (t. ex warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Duloxetin

Kliniska studier har visat att samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP450 1A2 iso-enzymet, såsom fluvoxamin, kan resultera i ökat AUC och $C_{\max}$ för duloxetin. Trots att inga kliniska data finns för den möjliga interaktionen med ciprofloxacin så kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering med duloxetin (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 frivilliga har det visats att samtidig administrering av lidokain-innehållande läkemedel och ciprofloxacin (en måttlig hämmare av CYP450 1A2 iso-enzym) reducerar clearance av intravenöst lidokain med 22%. Trots att behandling med lidokain tolererades väl kan samtidig administrering leda till en möjlig interaktion med ciprofloxacin vilket kan ge biverkningar.

Agomelatin

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

Zolpidem

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

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 ökade ungefär tvåfaldigt hos friska frivilliga efter en oral dos på 50 mg givet samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Därför bör försiktighet iakttas vid förskrivning av ciprofloxacin samtidigt som sildenafil och risk och nytta beaktas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller feto/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan emellertid inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrosket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3). Som en säkerhetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölkl. 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 försämrast.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

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

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (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 (livshotande) Benmärgsdepression (livshotande)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem / angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)
Psykiatriska störningar*		Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression som kan kulminera i självmordsbeteende/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord, se avsnitt 4.4) Hallucination	Psykotiska reaktioner (som 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 Hypoestesi Tremor Kramper (inkl.	Migrän Försämrad koordinations-	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)

Organsystem	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	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			status epileptikus) (se avsnitt 4.4) Yrsel	förmåga Gångrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och pseudotumor cerebri	
Ögon*			Synrubbning (t ex dubbelseende)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörselförlust / Nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytmi och torsades de pointes (rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärll**			Vasodilatation Hypotension Svimning	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag- tarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika- associerad diarré, inkl. pseudomembranös kolit	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	Ljuskänslighets- reaktioner (se avsnitt 4.4) Ospecifik sveda	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolis (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) DRESS

Organsystem	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	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Muskuloskeletala 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 administrerings-Stället*		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersökningar		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjt INR-värde (hos patienter som behandlas 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, gångrubbning, 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).

Pediatrisk 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:

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

Utöver bedömning av nödsituationen enligt rutin, t ex vatrikeltömning följt av tillförsel av medicinskt kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienten ska hållas väl hydrerad. Kalcium- eller magnesiumantacida kan teoretiskt reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdosering. Endast en liten mängd av ciprofloxacin (<10%) elimineras genom hemodialys eller peritonealdialys.

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 kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC kod: J01M A02

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 kors-resistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, medan multipla mutationer oftast resulterar i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen. Impermeabilitet och/eller resistens-påverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in vitro*-mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar

andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas Aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin. Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

Spektrum av antibakteriell aktivitet

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

EUCAST Rekommendationer

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> och <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Ej artrelaterade brytpunkter*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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 ska endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.

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

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

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>
Anaeroba mikroorganismer <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 NEDÄRVAD 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> <i>Undantagna de ovan listade</i>
<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.
- (S): 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 infektiösa 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 uppgifter

Absorption

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

Engångsdoser med 100-750 mg ger dosberoende maximal serumkoncentration (C_{max}) mellan 0,56 och 3,7 mg/l. Serumkoncentrationerna ökar proportionellt med doser upp till 1000 mg. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 70-80 %.

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Oral administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metaboliter (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

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

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

Barn

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Liksom ett antal andra kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data på fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i *in-vitro* och i djurexperiment. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

Artikulära tolerabilitetsstudier.

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av 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:

Mikrokristallin cellulosa

Majsstärkelse

Magnesiumstearat

Talk

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna ligger i blisterförpackningar bestående av:

- PVdC/PVC/Al blister
- Kallpressat blisterlaminat (bestående av polyamid/aluminiumfolie/hård PVC-film), baksida av aluminiumfolie överdragen med ett värmeisolerande lack.

Förpackningsstorlekar: 1, 8, 10, 14, 16, 20, 28, 32 och 100 tabletter per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederländerna

8 **NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

18051

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

2002-08-09/ 2005-12-15

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-03-06