

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciproxin 100 mg/ml, granulat och vätska till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller 5 ml oral suspension (en doseringssked) 500 mg ciprofloxacin.
Efter beredning innehåller 2,5 ml oral suspension (1/2 doseringssked) 250 mg ciprofloxacin.

Hjälpämnen med känd effekt: bensylalkohol, sackaros
En doseringssked (5 ml oral suspension) innehåller cirka 1,3 g sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Granulat och vätska för oral suspension.

Utseende innan beredning:

Granulat: vitt till svagt gulaktigt granulat

Vätska: vit till svagt gulaktig suspension

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciproxin oral suspension är indicerat 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
 - exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom. Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciproxin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier

- Urinvägsinfektioner
 - Vid okomplicerad akut cystit ska Ciproxin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - Akut pyelonefrit
 - Komplicerade urinvägsinfektioner
 - Bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
 - gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
 - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av *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 vid invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis*
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

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

Barn och ungdomar

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

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

Behandlingen ska endast initieras av läkare som har 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 den kliniska och bakteriologiska förloppet.

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

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

Vuxna

Indikationer		Daglig dos i mg	Daglig dos i ml (Antal 5-ml doseringsskedar)	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i nedre luftvägarna		2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinuit	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	7 till 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	2 x 750 mg	7,5 ml 2 gånger dagligen (en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	28 dagar till 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad akut cystit	2 x 250 mg till 2 x 500 mg	2,5 ml 2 gånger dagligen till 5 ml 2 gånger dagligen (en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	3 dagar

Indikationer		Daglig dos i mg	Daglig dos i ml (Antal 5-ml doseringsskedar)	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
		Till pre-menopausala kvinnor kan 500 mg som engångsdos ges (motsvarande 5 ml som engångsdos= en 5-ml doseringssked som engångsdos)		
	Komplicerad cystit, akut pyelonefrit	2 x 500 mg	5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	7 dagar
	Komplicerad pyelonefrit	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	Minst 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta under längre tid än 21 dagar vid vissa specifika tillstånd (såsom abscesser)
	Baktriell prostatit	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	2–4 veckor (akut) till 4–6 veckor (kronisk)
Infektioner i genitala området	Gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 500 mg	5 ml som engångsdos (en 5-ml doseringssked som engångsdos)	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	Minst 14 dagar

Indikationer		Daglig dos i mg	Daglig dos i ml (Antal 5-ml doseringsskedar)	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i gastrointestinalkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1 och empirisk behandling av svår turistdiarré	2 x 500 mg	5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	2 x 500 mg	5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	2 x 500 mg	5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	3 dagar
	Tyfoid feber	2 x 500 mg	5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	5–14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	7 till 14 dagar
Skelett- och ledinfektioner		2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	Max.3 månader

Indikationer	Daglig dos i mg	Daglig dos i ml (Antal 5-ml doseringsskedar)	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet officiella riktlinjer.	2 x 500 mg till 2 x 750 mg	5 ml 2 gånger dagligen till 7,5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen till en och en halv 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.
Profylax vid invasiv infektion orsakad av <i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 500 mg	5 ml som engångsdos (en 5-ml doseringssked)	1 dag (engångsdos)
Post-expositionsprofylax 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.	2 x 500 mg	5 ml 2 gånger dagligen (en 5-ml doseringssked 2 gånger dagligen)	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrisk population

Indikationer	Daglig dos i mg och i ml För praktisk vägledning om antal doseringsskedar se tabell A nedan	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Cystisk fibros	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 750 mg per dos, motsvarande 0,2 ml/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen med högst 7,5 ml per dos vid var och en av de 2 dagliga doserna av 100 mg/ml suspension.	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	10 mg/kg 2 gånger dagligen upp till 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 750 mg per dos, motsvarande 0,1 ml/kg till 0,2 ml/kg 2 gånger dagligen med högst 7,5 ml per dos vid var och en av de 2 dagliga doserna av 100 mg/ml suspension.	10 till 21 dagar
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och behandling. 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 men högst 500 mg per dos, motsvarande 0,1 ml/kg 2 gånger dagligen till 0,15 ml/kg 2 gånger dagligen men högst 5 ml per dos vid var och en av de 2 dagliga doserna av 100 mg/ml suspension.	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, motsvarande 0,2 ml/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 7,5 ml per dos vid var och en av de 2 dagliga doserna av 100 mg/ml suspension.	Ska anpassas till typen av infektion
------------------------------	---	--------------------------------------

Tabell A: 100 mg/ml oral suspension – praktisk vägledning om antal doseringsskedar som ska administreras två gånger dagligen (var tolfte timme)

100 mg/ml oral suspension ½ sked = 250 mg, 1 sked = 500 mg, 1½ sked = 750 mg (högsta dos)		
Kroppsvikt (kg)	Praktisk vägledning för var och en av de två dagliga doserna av Ciproxin oral suspension per rekommenderad dos i mg/kg kroppsvikt samt ovan beskrivna indikationer	
	10 mg/kg	20 mg/kg
9-20 kg	Användning av lägre lämplig dos (50 mg/ml) Ciproxin oral lösning	
21-29 kg	½ sked	1½ sked
30-31 kg	½ sked	1½ sked
32-58 kg	½ sked	1½ sked
59 kg eller mer	1½ sked	1½ sked

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderad start- och underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/ 1,73m²)	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

Oral suspension kan tas oberoende av måltider.

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

Om den tas på fastande mage absorberas den aktiva substansen fortare. Ciprofloxacin oral suspension kan tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Däremot ska ciprofloxacin oral suspension inte administreras samtidigt med mjölkprodukter (t ex mjölk, yoghurt) eller mineralberikade drycker (t ex kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider. Därmed bör ciprofloxacin oral suspension administreras antingen 1-2 timmar före eller minst 4 timmar efter mjölkprodukter eller mineralberikade drycker när dessa produkter och drycker tas separat från måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.5, stycket föda och mjölkprodukter).

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

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Utseende på den beredda produkten:

Den beredda lösningen är en vit till svagt gulaktig suspension med jordgubbssmak. Ibland kan suspensionen innehålla små gul-oranga fettlika droppar.

½ dossked (ungefär 2,5 ml suspension) ger cirka 250 mg ciprofloxacin.

1 dossked (ungefär 5 ml suspension) ger cirka 500 mg ciprofloxacin.

Använd alltid den graderade doseringsskeden för att erhålla dosen vid administrering av suspensionen. Inga tillsatser ska göras till den beredda suspensionen.

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).

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

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

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

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

Urinvägsinfektioner

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

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

Intraabdominella infektioner

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

Turistdiarré

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

Infektioner i skelett och leder

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

Inhalational anthrax

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

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

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

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

Andra specifika svåra infektioner

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

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

Överkänslighet

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

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

Seninflammation och senruptur

Generellt sett 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. Tendinit och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilateralt, 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.

Patienter med myastenia gravis

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

Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

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

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 Ciproxin ska rådask att undvika exponering för antingen direkt starkt solljus eller UV-ljus under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Kramper

Ciprofloxacin är precis som andra kinoloner 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 vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

Perifer neuropati

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

Psykliska reaktioner

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. Vid depression, psykotiska reaktioner självmordsrelaterade tankar eller självmordsrelaterat beteende ska behandlingen med ciprofloxacin avslutas.

Hjärtsjukdomar

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

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

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-tidenintervallet. Därför bör försiktighet iaktas när fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, ges till dessa patientgrupper.

(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 äldre 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 blodsockret.

Gastrointestinalsyste

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

Lever och gallvägar

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

Glukos-6-fosfat dehydrogenas-brist

Hemolytiska reaktioner rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte nytta 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, klopabin, olanzapin, ropinirole, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin ska därför noga följas för att upptäcka kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t ex teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat.

Metotrexat

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

Interaktion med laborietester

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

Information om hjälpämnen

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 18,1 mg bensylalkohol per flaska motsvarande 18,1 mg/100 ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter ("gasping syndrome") hos små barn och nyfödda. Ciproxin oral suspension bör därför inte användas längre än en vecka hos små barn (yngre än 3 år). Stora mängder av bensylalkohol bör användas med försiktighet och endast om nödvändigt särskilt hos patienter med lever- och njursjukdom och

rekommenderas inte för gravida och ammande kvinnor (se avsnitt 4.6) på grund av ökad risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Sackarosinnehåll

Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktos-intolerans, glukos-galaktos malabsorption eller sackaros-isomaltasbrist ska inte behandlas med Ciproxin 100 mg/ml.

Ciproxin 100 mg/ml suspension innehåller 1,3 g sackaros per 5-ml doseringssked vilket bör beaktas med avseende på det dagliga intaget. Detta ska patienter med diabetes mellitus ta hänsyn till. Ciproxin 100 mg/ml kan vara skadligt för tänderna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra produkter på ciprofloxacin:

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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

Bildning av chelatkomplex

Samtidig administrering av ciprofloxacin (oralt) och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t ex kalcium, magnesium, aluminium, järn), fosfatbundna polymerer (t ex sevelamer eller lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t ex didanosin tabletter) innehållande magnesium, aluminium eller kalcium reducerar absorptionen av ciprofloxacin. Ciprofloxacin ska därför tas antingen 1–2 timmar före eller 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 oral suspension tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Ciprofloxacin oral suspension administrerad samtidigt med mjölkprodukter eller mineralberikade drycker (t.ex. mjölk, yoghurt, kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider kan dock minska absorptionen av ciprofloxacin.

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

Se även ovanstående avsnitt Bildning av chelatkomplex.

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid 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 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

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-koagulerande effekter. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att ciprofloxacins roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma.

INR bör kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist (t ex warfarin, acenokumarol, fenprocumon 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, minskar 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.

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 iaktas vid förskrivning av ciprofloxacin samtidigt som sildenafil och risk och nytta beaktas.

Agomelatin

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

Zolpidem

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

4.6 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). Detta läkemedel innehåller bensylalkohol, vilket kan ackumulera i organismen och orsaka toxicitet hos fostret (se avsnitt 4.4). Därför rekommenderas det inte att använda Ciproxin oral suspension under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrosket, baserat på data från djurstudier, och eftersom detta läkemedel även innehåller bensylalkohol, vilket kan ackumuleras och en risk för det ammade barnet inte kan uteslutas, rekommenderas det

inte att använda Ciproxin oral suspension 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 försämrade.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

Biverkningar erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsföring med Ciproxin (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 ≥1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	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	
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH- sekretion)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*		Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (som kan kulminera i självmonds- beteende/tankar eller	Psykotiska reaktioner (som kan kulminera i självmonds- beteende/tankar eller självmondsförsök och fullbordat självmond, se	Mani, inkl. hypomani

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			självbrandsförsök och fullbordat självbrand, se avsnitt 4.4) Hallucinationer	avsnitt 4.4)	
Centrala och perifera nervsystemet*		Huvudvärk Yrsel Sömnstörningar Smakförändringar	Par- och dysestesi Hypoestesi Tremor Kramper (inklusive status epilepticus, se avsnitt 4.4) Yrsel	Migrän Försämrad koordinations- förmåga 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 arytmi och torsades-de- Pointes(har rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT- förlängning), EKG QT- förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärl**			Vasodilatation Hypotension Svimning	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Mag- tarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag- tarmkanalen och	Antibiotika associerad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen med	Pankreatit	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1 000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		buken Dyspepsi Flatulens	dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)		
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 nekrolys (kan vara livshotande)	Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP) Läkemedelsin- ducerad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskele- tala systemet och bindväv*		Muskuloskeletal smärta (t ex smärta i extremiterna, ryggsmärta, bröstmärta) 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 Fever	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), minnes- och koncentrationssvårigheter och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

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

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

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. Kalcium- eller magnesiumantacida kan teoretiskt reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdosing. Endast en liten mängd av ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod J01MA02.

Verkningsmekanism

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

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 målställena 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 för antibakteriell aktivitet

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

EUCAST Rekommendationer

Mikroorganism	Känsliga	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Ej artrelaterade brytpunkter*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1. *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, 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> <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. (\$): Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i>- sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentell data tillsammans med 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 <i>S.aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

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 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. Farmakokinetiken för ciprofloxacin oral suspension 50 mg/ml och 100 mg/ml är i huvudsak lika tablettornas farmakokinetik.

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.

Biotransformation

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

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

Eliminering

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

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

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

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Artikulära tolerabilitetsstudier

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos; skadan kan minskas genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta, 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

Granulat

Hypromellos

Magnesiumstearat

Polyakrylatdispersion 30 %

Polysorbate 20

Povidon

Lösning

Sojalecitin

Triglycerider, medellångkedjiga

Jordgubbsarom (innehåller bensylalkohol)

Sackaros

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Inga ytterligare tillsatser ska sättas till den färdigberedda ciprofloxacinsuspensionen.

6.3 Hållbarhet

Originalförpackningens hållbarhet
2 år.

Den färdigberedda suspensionens hållbarhet
14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Granulatet
Förvaras vid högst 25 °C.

Lösning
Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Undvik upp och nedvänd förvaring.
Undantagsvis kan en svagt gulaktig hinna ses på sockrets yta i suspensionen. Detta har ingen påverkan på produktens farmaceutiska kvalitet.

Den färdigberedda orala suspensionen, innehållande dessa två komponenter, är hållbar endast i 14 dagar då den förvaras i antingen temperaturer upp till 30 °C, eller i kylskåp (2 °C-8 °C). Efter denna tid ska inte den färdigberedda suspensionen användas. Den färdigberedda suspensionen får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

För granulatet
30 ml brun typ 3 flaska med vit ogenomskinlig PP/PE skruvkork (barnskyddad).

För lösningen
150 ml vit HDPE flaska med barnskyddad och garantiförsluten PP skruvkork.

Doseringsskeden
5 ml blå doseringssked (PE).

Förpackningsstorlekar
Förpackning med 1 brun glasflaska innehållande granulat och 1 vit HDPE flaska innehållande lösning, som ger 100 ml oral suspension. 1 blå graderad doseringssked i plast ligger i förpackningen.

Förpackning med 5 bruna glasflaskor innehållande granulat och 5 vita HDPE flaskor innehållande lösning, som ger 100 ml oral suspension vardera. 5 blå graderade doseringsskedar i plast ligger i förpackningen.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

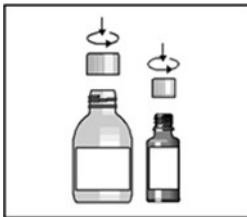
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den lilla bruna flaskan innehåller den aktiva substansen i granulatform, den stora vita flaskan innehåller vätska för beredning av suspension.

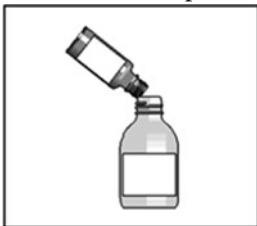


Beredning

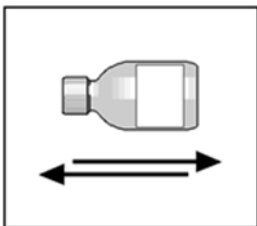
1. Öppna båda flaskorna. Barnskyddad förslutning. Tryck ned som visas på kapsylen och vrid till vänster.



2. Häll innehållet i den bruna flaskan (granulat) i den större vita flaskan innehållande vätska. Häll inte vatten i suspensionen!



3. Stäng den stora vita flaskan ordentligt igen enligt instruktionen på kapsylen och skaka kraftigt under 15 sekunder. Den slutgiltiga beredningen är nu gjord och suspensionen är nu klar att använda.



Användning av färdigberedd suspension

Ta den ordinerade mängden av suspensionen med hjälp av doseringsskeden. Tugga inte granulatkornen som finns i suspensionen, svälj dem bara. Vatten kan tas efteråt. Stäng flaskan ordentligt efter användning enligt instruktionen på kapsylen. Den färdigberedda suspensionen är hållbar 14 dagar när den förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) eller omgivande temperatur understigande

30 °C. Efter det att behandlingen avslutats kan den inte återanvändas. **Skaka kraftigt under 15 sekunder före varje gång den ska användas.**

Den graderade doseringsskeden med markeringen 1/2 är ekvivalent med 2,6 ml innehållande 2,5 ml av suspensionen och 1/1 är ekvivalent med 5,2 ml innehållande 5,0 ml av färdig suspension. Den graderade doseringskeden måste användas för att mäta den nödvändiga förskrivna mängden av Ciprofloxacin oral suspension 100 mg/ml.

Efter användning ska den graderade doseringsskeden rengöras med diskmedel under rinnande vatten, sköljas med vatten och torkas grundligt med en ren pappersservett. Skeden ska förvaras i ytterkartongen tillsammans med flaskan med Ciproxin 100 ml/mg oral suspension.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12747

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-09-13/2010-10-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-17