

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin ratiopharm 250 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Ciprofloxacin ratiopharm 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Ciprofloxacin ratiopharm 750 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 291,5 mg, 583,0 mg tai 874,5 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 250 mg, 500 mg tai 750 mg siprofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

250 mg: Valkoinen tai kellertävä, 11 mm halkaisijaltaan, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa jakoura molemmilla puolilla ja sivuilla sekä merkintä C250 toisella puolella.

500 mg: Valkoinen tai kellertävä, 8,2x17 mm, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakoura toisella puolella ja sivuilla sekä merkintä C500 toisella puolella.

750 mg: Valkoinen tai kellertävä, 10 x 19 mm, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on jakoura toisella puolella ja sivuilla sekä merkintä C750 toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Ciprofloxacin ratiopharm 250 mg:n, 500 mg:n ja 750 mg:n kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava olemassa oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

Lisäksi on otettava huomioon antibakteeristen lääkevalmisteiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

Aikuiset:

- gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
 - keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe.
Keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa siprofloksasiinia tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
 - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
 - pneumonia
- krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin, jos aiheuttajana on gram-negatiivinen bakteeri
- virtsatieinfektiot
 - komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus. Komplisoitumattoman akuutin virtsarakon tulehduksessa siprofloksasiinia tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.

- akuutti pyelonefriitti
- komplisoituneet virtsatietulehdukset
- bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- sukupuolielinten infektiot
 - gonokokin aiheuttama virtsaputkitulehdus ja kohdunkaulan tulehdus, jonka aiheuttaja on herkkä *Neisseria gonorrhoeae*
 - lisäkives-kivestulehdus kun aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae* – bakteeri
 - sisäsynnytintulehdus kun aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae* – bakteeri
- maha-suolikanavan infektiot (esim. turistripuli)
- vatsansisäiset infektiot
- gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- luu- ja nivelinfektiot
- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito)
- siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi.

Lapset ja nuoret:

- *Pseudomonas aeruginosa* aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti
- keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää myös vaikeiden infektioiden hoitoon lapsilla ja nuorilla, jos se katsotaan tarpeelliseksi.

Hoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritetään käyttöaiheen, infektion vaikeusasteen ja infektiokohdan, taudinaiheuttajien siprofloksasiiniherkkyyden, potilaan munuaistoiminnan sekä lapsilla ja nuorilla potilaan painon perusteella.

Hoidon kesto määritetään sairauden vaikeusasteen sekä sen kliinisen kulun ja bakteriologisen etenemisen perusteella.

Tiettyjen bakteerien (esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*- ja *Staphylococci*-bakteerien) aiheuttamien infektioiden hoito saattaa edellyttää suurempia siprofloksasiini-annoksia ja samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Tiettyjen infektioiden (esim. sisäsynnytintulehdus, vatsansisäiset infektiot, neutropeniaa sairastavien potilaiden infektiot sekä luuston ja nivelten infektiot) hoito saattaa samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa taudinaiheuttajista riippuen.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (mukaan lukien mahdollinen alkuvaiheen parenteraalinen siprofloksasiinihoito)
alempien hengitysteiden infektiot		2x500mg - 2x750mg	7-14 vrk
ylempien hengitysteiden infektiot	kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisympi	2x500mg - 2x750mg	7-14 vrk
	krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2x500mg - 2x750mg	7-14 vrk
	pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus	2x750mg	28 vrk – 3 kk
virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)	komplisoitumaton akuutti kystiitti	2x250mg – 2x500mg; premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n kerta-annosta	3 vrk
	komplisoitunut kystiitti, pyelonefriitti	2x500mg	7 vrk
	komplisoitunut pyelonefriitti	2x500mg – 2x750mg	vähintään 10 vrk, tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi) hoitoa voidaan jatkaa yli 21 vrk
	bakteeriperäinen eturauhastulehdus	2x500mg – 2x750mg	2-4 viikkoa (akuutti), 4-6 viikkoa (krooninen)
sukupuolielinten infektiot	gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti, kun aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri	500 mg kerta-annoksena	1 vrk (kerta-annos)
	lisäkives-kivestulehdus, sisäsynnytintulehdus, mukaan lukien herkkä <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteerin aiheuttamat tapaukset	2x500mg – 2x750mg	vähintään 14 vrk
ruoansulatuskanavan ja vatsansisäiset infektiot	bakteeriperäinen ripuli (mukaan lukien <i>Shigella spp.</i> paitsi <i>Shigella dysenteriae</i> tyyppi 1), turistiripulin empirinen hoito	2x500mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> tyyppin 1 bakteerien aiheuttama ripuli	2x500mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> n aiheuttama ripuli	2x500mg	3 vrk
	lavantauti	2x500mg	7 vrk
	gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2x500mg – 2x750mg	5-14 vrk

gram-negatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot	2x500mg – 2x750mg	7-14 vrk
luuston ja nivelten infektiot	2x500mg – 2x750mg	korkeintaan 3 kk
neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteerinfektiosta. siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa	2x500mg – 2x750mg	hoitoa on jatkettava niin kauan kuin potilaalla on neutropeniaa
<i>Neisseria meningitidis</i> en aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito	500 mg kerta-annoksena	1 vrk (kerta-annos)
keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito henkilöillä, joille lääke voidaan annostella suun kautta silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu	2x500mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> –bakteerille altistuminen on vahvistettu

Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (mukaan lukien mahdollinen alkuvaiheen parenteraalinen siprofloksasiinihoito)
kystinen fibroosi	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–14 vrk
komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	10–21 vrk
keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito henkilöillä, joille lääke voidaan annostella suun kautta silloin, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu.	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 500 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> –bakteerille altistuminen on vahvistettu
muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	infektion tyyppin mukaan

Läkkäät potilaat

Läkkäille potilaille määrättävä lääkeannos on valittava infektion vaikeusasteen ja kreatiniinipuhdistuman perusteella.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/ 1,73 m²)	Serumin kreatiniini (µmol/l)	Oraalinen annos (mg)
> 60	< 124	ks. tavallinen annostus
30 - 60	124-168	250–500 mg 12 tunnin välein
< 30	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein

hemodialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein (dialyysin jälkeen)
peritoneaalidialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole tutkittu.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina pureskelematta nesteen kanssa. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vaikuttavan aineen imeytyminen nopeutuu, jos tabletti otetaan tyhjään vatsaan.

Siprofloksasiinitabletteja ei saa ottaa maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien hedelmämeijerijäätelöiden (esim. appelsiinimehun, johon on lisätty kalsiumia) kanssa (ks. kohta 4.5).

Vaikkeissa tapauksissa tai jos potilas ei kykene ottamaan tabletteja (esim. parenteraalista ravintoa saavat potilaat), suositellaan hoidon aloittamista laskimoon annettavalla siprofloksasiinilla, kunnes voidaan siirtää annosteluun suun kautta.

Jos annos jää väliin se tulee ottaa milloin tahansa, mutta viimeistään 6 tuntia ennen seuraavaa suunniteltua annosta. Jos seuraavaan annokseen on vähemmän kuin 6 tuntia, väliin jäänyttä annosta ei oteta ja hoitoa jatketaan määräyksen mukaan seuraavalla suunnitellulla annoksella. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Siprofloksasiinin ja tisanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Siprofloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito siprofloksasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riski -arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

Vaikeat infektiot sekä gram-positiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiini yksistään ei sovellu vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla gram-positiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa on käytettävä siprofloksasiinin lisäksi muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Streptokokin (mukaan lukien Streptococcus pneumoniae) aiheuttamat infektiot

Siprofloksasiinia ei suositella streptokokki-infektioiden hoitoon, sillä teho ei ole riittävä.

Sukupuolielinten infektiot

Gonokokin aiheuttama uretriitti, servisiitti, lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus voivat olla fluorokinoloneille resistenttien *Neisseria gonorrhoeae* –isolaattien aiheuttamia. Tämän vuoksi siprofloksasiinia saa käyttää gonokokin aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa vain, jos siprofloksasiinille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* –bakteerin aiheuttama infektio on voitu sulkea pois. Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa siprofloksasiinin käyttöä pitäisi harkita vain yhdessä toisen hoitoon soveltuvan antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Virtsatieinfektiot

Escherichia colin (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinoloniresistenssi vaihtelee Euroopan Unionin alueella. Lääkkeen määrääjää neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia colin* paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys. Pidempikestoiseen hoitoon verrattuna tehon oletetaan olevan heikompi

siprofloksasiinin kerta-annoksella, jota voidaan käyttää komplisoitumattomassa kystiitissä premenopausaalisille naisille. Tämä on otettava huomioon etenkin silloin kun *Escherichia colin* resistenssin kinoloniresistenssin tiedetään olevan lisääntymässä.

Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektioista on vähän saatavilla.

Turistiripuli

Siprofloksasiinia valittaessa tulee huomioida relevanttien taudinaiheuttajien siprofloksasiiniresistenssi niissä maissa, joihin matka on suuntautunut.

Luuston ja nivelten infektiot

Siprofloksasiinia on käytettävä yhdessä muiden mikrobilääkkeiden kanssa perustuen mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

Keuhkopernarutto

Käyttö ihmisillä perustuu *in vitro* –herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon).

Pediatriset potilaat

Siprofloksasiinin tulee käyttää lasten ja nuorten hoitoon olemassa olevien virallisten ohjeiden mukaan. Siprofloksasiinihoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta.

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokko-tutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittavat, että lääkevalmisteeseen liittyväksi epäillyn artropatian (todettu niveliin liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden perusteella) insidenssit päivän +42 kohdalla ovat 7,2 % ja 4,6 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian insidenssit seurannassa 1 vuoden kohdalla olivat vastaavasti 9,0 % ja 5,7 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian esiintyvyyden lisääntymisessä ei ilmennyt tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. Nivelissä ja/tai niitä ympäröivissä kudoksissa mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten vuoksi ennen hoidon aloittamista on suoritettava perusteellinen hyöty/riski -arvio (ks. kohta 4.8).

Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria. 1–5-vuotiaiden lasten hoidosta on vain vähän kokemusta.

Komplisoituneet virtsatie-tulehdukset ja pyelonefriitti

Siprofloksasiinin käyttöä virtsatieinfektioiden hoitoon on harkittava, kun muut hoidot eivät sovi potilaalle. Hoitopäätöksen tulee perustua mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin. Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 1–17-vuotiaita lapsia ja nuoria.

Muut vaikeat spesifiset infektiot

Muut vaikeat infektiot virallisten ohjeiden mukaan ja perusteellisen riski hyötyarvion perusteella, kun muita hoitoja ei voi antaa, tai kun käyttöön vakiintuneet hoidot eivät ole tehonneet ja kun mikrobiologisten tutkimusten tulokset osoittavat, että siprofloksasiinin käyttö on aiheellista.

Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vaikeiden spesifisten infektioiden hoitoon ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, ja kliininen kokemus sen käytöstä on vähäistä. Hoitoa on siksi annettava varoen tälle potilasryhmälle.

Yliherkkyys

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, saattaa esiintyä kerta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8) ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Jos tällaisia reaktioita esiintyy, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja asianmukainen lääketieteellinen hoito aloitettava.

Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Siprofloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

Jännetulehdus ja jännerepeämä

Siprofloksasiinia ei saa yleensä antaa potilaille, joille on aiemmin ilmaantunut kinolonihoitoon liittyviä jännesairauksia tai oireita. Siprofloksasiinia voidaan kuitenkin määrätä erittäin harvinaisissa tapauksissa myös tällaisille potilaille tiettyjen vaikeiden infektioiden hoitoon etenkin vakiintuneen hoidon epäonnistuttua tai bakteeriresistenssin vuoksi, kun päätös perustuu sairauden aiheuttaneen organismin mikrobiologiseen tutkimukseen ja riski-hyötyarvioon, ja mikrobiologiset tulokset osoittavat siprofloksasiinin käytön perustelluksi.

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoitoon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.8). Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteiden saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

Myastenia gravis -potilaat

Siprofloksasiinia on käytettävä varoen *myastenia gravis* -potilaiden hoitoon, sillä oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffiensi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin iäkkäämmillä potilailla suurentunut, ja myös aortta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänlappäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänlappäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aneurysman ja dissekaation että sydänlappävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti tai lisäksi

- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/lappäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

Näköhäiriöt

Jos potilaan näkö heikkenee tai ilmenee muita silmäoireita, silmälääkärinä on konsultoitava välittömästi.

Valoyliherkkyys

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Siprofloksasiinia saavia potilaita on neuvottava välttämään pitkäaikaista altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai UV-säteilylle hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Kouristuskohtaukset

Muiden kinolonien tavoin siprofloksasiinin tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskynnystä. Epileptisiä sarjakohtauksia (status epilepticus) on raportoitu. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihassheikkoutta. Siprofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkehoitajalle ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihassheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

Psykkiset häiriöt

Psykkisiä häiriöitä saattaa ilmetä jopa ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen. Harvinaisissa tapauksissa masennus tai psykoosi voi johtaa itsemurha-ajatuksiin kulminoituen itsemurhayritykseen tai itsemurhaan. Jos masennusta, psykoottisia reaktioita, itsemurhaan liittyviä ajatuksia tai käyttäytymistä ilmenee, on siprofloksasiinihoito lopetettava.

Sydämen toimintahäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja (mukaan lukien siprofloksasiini) potilaille, joilla on tunnettu riski QT-ajan pidentymiselle. Esimerkiksi

- potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä
- potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, antipsykootit)
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Iäkkäät potilaat sekä naiset voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät potilaat, 4.5, 4.8 ja 4.9).

Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä, sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa, raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten iäkkäillä diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim. glibenklamidia)

tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seuranta.

Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen), tämä saattaa viitata antibioottikoliittiin (henkeä uhkaava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila) ja edellyttää välitöntä hoitoa (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoito on tällöin keskeytettävä heti ja sopiva hoito on aloitettava. Suolen peristaltiikkaa vähentävien lääkkeiden käyttö on tällaisessa tilanteessa vasta-aiheista.

Munuaiset ja virtsatiet

Siprofloksasiinihoitoon liittyvää kristalluriaa on todettu (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoitoa saavien potilaiden nesteytyksestä on huolehdittava ja virtsan liiallista emäksisyyttä on vältettävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska siprofloksasiini erittyy suuressa määrin muuttumattomana munuaisten kautta, annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, jotta siprofloksasiinin kertymisestä johtuvat haittavaikutukset eivät lisääntyisi.

Maksa ja sappi

Siprofloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksanekroosia ja henkeä uhkaavaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy maksasairauden oireita (kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummumista, kutinaa ja vatsan arkuutta).

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Siprofloksasiinin on todettu aiheuttavan hemolyytisiä reaktioita glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilailla, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolyyysin esiintymistä on tarkkailtava.

Resistenssi

Siprofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen siprofloksasiinille resistenssiä osoittava bakteeri voidaan mahdollisesti eristää, oli sitten kyseessä kliinisesti selvä superinfektio tai ei. Siprofloksasiinihoito saattaa aiheuttaa siprofloksasiinille resistenttien bakteerikantojen valikoitumista. Näin voi käydä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa ja sairaalaperäisten infektioiden yhteydessä ja/tai hoidettaessa *Staphylococcus*- ja *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamia infektoita.

Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin, duloksetiinin ja agomelatiinin) pitoisuutta seerumissa. Tällaisia valmisteita samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa käyttävien potilaiden tilaa on siksi seurattava tarkasti yliannostuksen kliinisten oireiden varalta ja tällaisten valmisteiden, esim. teofylliinin, pitoisuus seerumissa saattaa myös olla tarpeen määrittää (ks. kohta 4.5). Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

Metotreksaatti

Siprofloksasiinin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset bakteerikokeissa

Siprofloksasiinilla on jonkin verran tehoa *in vitro* joihinkin mykobakteerilajeihin, ja siksi *Mycobacterium tuberculosis* -kokeista voidaan saada negatiivisia tuloksia, mikäli potilas, jolta näyte otetaan, parhaillaan käyttää siprofloksasiinia.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Siprofloksasiinia, kuten muitakin fluorokinoloneja, on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, antipsykootit) (ks. kohta 4.4).

Kelaatiokompleksin muodostuminen

Siprofloksasiinin imeytyminen voi heikentyä, jos potilas käyttää samanaikaisesti siprofloksasiinin (oraalisen) kanssa multivalenttisia kationia sisältäviä lääkkeitä ja kivennäisainelisiä (esim. kalsiumia, magnesiumia, alumiinia tai rautaa), polymeerisiä fosfaattisitoja (esim. sevelameeria tai lantaanikarbonaattia), sukralfaattia tai antasideja ja voimakkaasti puskuroituja lääkkeitä (esim. didanosiinitabletteja), jotka sisältävät magnesiumia, alumiinia tai kalsiumia. Siksi siprofloksasiini on otettava 1–2 tuntia ennen tällaisia valmisteita tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen. Tämä rajoitus ei koske antasideja, jotka kuuluvat H₂-reseptorin salpaajien luokkaan.

Ruoka ja maitotuotteet

Normaaliin ateriaan sisältyvä kalsium ei vaikuta merkittävästi siprofloksasiinin imeytymiseen. Maitotuotteiden ja kivennäisainelisiä sisältävien juomien (esim. maidon, jogurtin tai kalsiumia sisältävän appelsiinimehun) ja siprofloksasiinin samanaikaista nauttimista on kuitenkin vältettävä, sillä tällaiset tuotteet saattavat heikentää siprofloksasiinin imeytymistä.

Probenesidi

Probenesidi vähentää siprofloksasiinin erittymistä munuaisten kautta. Probenesidin ja siprofloksasiinin samanaikainen käyttö suurentaa seerumin siprofloksasiinipitoisuutta.

Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä ja tämän takia siprofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen tällä ei havaittu olevan vaikutusta.

Omepratsoli

Samanaikainen siprofloksasiinia ja omepratsolia sisältävien lääkevalmisteiden käyttö aiheuttaa siprofloksasiinin C_{max}- ja AUC-arvon lievää pienenemistä.

Siprofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Titsanidiini

Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Terveillä koehenkilöillä tehdyn kliinisen tutkimuksen mukaan seerumin titsanidiinipitoisuus suureni (C_{max}-arvo: seitsenkertainen, vaihteluväli: 4–21 -kertainen; AUC-arvo: kymmenkertainen, vaihteluväli: 6–24 -kertainen), kun sitä käytettiin saman-aikaisesti siprofloksasiinin kanssa. Seerumin suurentuneeseen titsanidiinipitoisuuteen liittyy hypotensiivisen ja sedatiivisen vaikutuksen mahdollista voimistumista.

Metotreksaatti

Siprofloksasiinin samanaikainen käyttö metotreksaatin kanssa saattaa estää metotreksaatin tubulaarista kuljetusta munuaisissa. Tämä saattaa siten suurentaa plasman metotreksaattipitoisuutta ja lisätä metotreksaattiin liittyvien toksisten reaktioiden vaaraa. Näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Teofylliini

Siprofloksasiinin ja teofylliinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin teofylliinipitoisuutta. Tämä epätoivottu vaikutus voi johtaa teofylliinistä aiheutuviin haittavaikutuksiin, jotka voivat olla hyvin harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aikana seerumin teofylliinipitoisuus on tarkistettava ja teofylliiniannosta pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Muut ksantiinijohdannaiset

Siprofloksasiinin ja kofeiinin tai pentoksifylliinin (oxpentifylliini) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu näiden ksantiinijohdannaisten pitoisuuden suurenemista seerumissa.

Fenytoiini

Siprofloksasiinin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää seerumin fenytoiinipitoisuutta, ja siksi näiden arvojen seuranta suositellaan.

Siklosporiini

Ohimenevää seerumin kreatiinipitoisuuden nousua on havaittu siprofloksasiinia ja siklosporiinia sisältävien lääkevalmisteiden yhteiskäytön aikana. Tämän vuoksi on tarpeen seurata näiden potilaiden seerumin kreatiinipitoisuuksia säännöllisesti (kahdesti viikossa).

K-vitamiiniantagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektiot, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida siprofloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalised ratio) nousuun. INR -arvoa on valvottava tavallista useammin siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariini, asenokumaroli, fenprokumoni tai fluindioni) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450 1A2 – isoentsyymien estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa voi johtaa duloksetiinin AUC- ja C_{max} -arvojen kohoamiseen. Vaikka duloksetiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinistä tietoa, vastaavia vaikutuksia voi esiintyä näiden yhteiskäytössä (ks. kohta 4.4).

Ropiniroli

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 – isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö suurentaa ropinirolin C_{max} -arvoa noin 60 % ja AUC-arvoa noin 84 %. Ropiniroliin liittyviä haittavaikutuksia on syytä seurata, samoin ropinirolin annostusta on syytä seurata ja tarvittaessa muuttaa samanaikaisen siprofloksasiini-ropiniroli -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lidokaiini

Terveillä tutkimushenkilöillä on osoitettu, että lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 – isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö vähentää laskimoon annetun lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiinihoito oli hyvin siedetty, mahdollisia yhteisvaikutuksia siprofloksasiinin kanssa ja siihen liittyviä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yhteiskäytössä.

Klotsapiini

Kun klotsapiinia ja siprofloksasiinin 250 mg:n annoksia käytettiin seitsemän päivän ajan samanaikaisesti, seerumin klotsapiinipitoisuus suureni 29 % ja N- desmetyylıklotsapiini-pitoisuus suureni 31 %. Klotsapiinin annostusta on siksi seurattava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini-klotsapiini -hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Sildenafil

Sildenafilin C_{max} - ja AUC-arvot nousivat noin kaksinkertaisiksi terveillä tutkimushenkilöillä, joille oli annettu suun kautta samaan aikaan 50 mg sildenafilia ja 500 mg siprofloksasiinia. Siksi varovaisuutta on

noudatettava määrättäessä siprofloksasiinia samanaikaisesti sildenafilin kanssa ottaen huomioon yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

Agomelatiini

Kliinisissä kokeissa on osoitettu, että vahva CYP450 1A2 –isoentsyymien inhibiittori fluvoksamiini, estää agomelatiinin metaboliaa, minkä seurauksena agomelatiinin altistus kasvaa 60-kertaiseksi. Vaikka kliinisiä tutkimustuloksia mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin (kohtalainen CYP450 1A2 inhibiittori) kanssa ei ole, samankaltaisia vaikutuksia voidaan olettaa olevan näiden valmisteiden samanaikaisessa käytössä (ks. ”Sytokromi P450” kohdassa 4.4).

Tsolpideemi

Siprofloksasiinin samanaikainen käyttö saattaa nostaa tsolpideemin plasmapitoisuutta, minkä takia samanaikaista käyttöä ei suositella.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaisesta hoidosta saatavilla olevat tiedot eivät osoita siprofloksasiinin aiheuttavan epämuodostumia tai toksisuutta sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Kinoloneille altistaminen on vaikuttanut nuorten eläinten ja eläinten sikiöiden kypsyntymättömiin rustoihin. Siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lääke saattaisi vahingoittaa sikiön nivelrustoja (ks. kohta 5.3). Siprofloksasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Imetys

Siprofloksasiini erittyy rintamaitoon. Mahdollisen nivelvaurioriskin takia siprofloksasiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Neurologisten vaikutustensa vuoksi siprofloksasiini saattaa vaikuttaa potilaan reaktionopeuteen ja siten heikentää potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8. Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja ripuli.

Siprofloksasiinihoidon (suun kautta otettava, laskimoon annettava ja jaksottainen hoito) kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheysanalyysi tehtiin sekä suun kautta otettavan että laskimoon annettavan valmisteiden tiedoista.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥ 1/100 - < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1000 - < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10000 - < 1/1000	Hyvin harvinainen < 1/10000	Esiintymistiheys ei tiedossa (ei arvioitavaissa saatavilla olevien tietojen perusteella)
Infektiot		mykoottiset superinfektiot			
Veri ja imukudos		eosinofilia	leukopenia anemia neutropenia leukosytoosi trombosytopenia trombosytemia	hemolyyttinen anemia agranulosytoosi pansytopenia (henkeä uhkaava) luuydin depressio (henkeä uhkaava)	
Immuunijärjestelmä			allergiset reaktiot allerginen edeema / angioedeema	anafylaktinen reaktio anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4) seerumitaudin kaltainen reaktio	
Umpieritys					antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIAD)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		vähentynyt ruokahalu	hyperglykemia, hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt*		psyykkomotorinen hyperaktiivisuus / levottomuus	sekavuus ja desorientaatio ahdistusreaktio epänormaalit unet depressio (joka voi johtaa itsemurha-ajatuksiin sekä itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4) hallusinaatiot	psykoottiset reaktiot (jotka voivat johtaa itsemurha-ajatuksiin sekä itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	mania, mukaan lukien hypomania
Hermosto*		päänsärky huimaus unihäiriöt makuuainhäiriöt	tuntoharhat ja -häiriöt, heikentynyt tuntoaisti vapina epileptiset kohtaukset (ml. status epilepticus) (ks. kohta 4.4) huimaus	migreeni koordinaatiohäiriöt kävelyhäiriöt hajuaistin häiriöt kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valeskasvain (pseudotumor cerebri)	perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
Silmät*			näköhäiriöt (esim. kahtena näkeminen)	värinäköhäiriöt	

Kuulo ja tasapainoelin*			tinnitus kuulon menetys / heikentynyt kuulo		
Sydän**			takykardia		kammio- rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu lähinnä potilailla, joilla pitkän QT-ajan riskitekijöitä), pidentynyt QT-aika EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto**			vasodilataatio hypotensio pyörtäminen	verisuonitulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
Ruoansulatus- elimistö	pahoin- vointi, ripuli	oksentelu maha- ja ala- vatsakivut, dyspepsia, ilma-vaivat	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti, mukaan lukien pseudomembranoot- tinen koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	haimatulehdus	
Maksa ja sappi		transaminaasi- ja bilirubiini- arvojen suurentumi- nen	maksan vajaatoiminta keltaisuus hepatiitti	maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa yksittäistapauksissa) (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihon- alainen kudος		ihottuma kutina urtikaria	valoherkkyysoireet (ks. kohta 4.4)	petekiat <i>erythema multiforme</i> <i>erythema nodosum</i> Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) toksinen epidermaa- linen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	akuutti, yleistynyt märkärakku- lainen ihottuma, lääkkeeseen liittyvä yleis- oireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Luusto, lihakset ja sidekudos*		lihaksiin ja luustoon liittyvä särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu) nivelsärky	lihassärky niveltulehdus lihasjänteiden ja -kouristusten lisääntyminen	lihasheikkous jännetulehdus janteen repeämä (pääasiassa akillesjanteen) (ks. kohta 4.4) <i>myastenia gravis</i> – oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet		munuaisten toiminnan heikentyminen	munuaisten vajaatoiminta hematuria kristalluria (ks. kohta 4.4) tubulointerstitiaalinen nefriitti		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat*		astenia kuume	turvotus hikoilu (hyperhidroosi)		
Tutkimukset		veren fosfataasitason nousu	amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (potilailla, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla)

*Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

**Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Edellä mainittu artropatian (artralgia, artriitti) esiintyminen viittaa aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Lapsilla artropatiaa on raportoitu esiintyvän yleisesti (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Lieviä toksisuuden oireita on todettu 12 gramman yliannostuksen jälkeen. 16 gramman akuutin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Yliannostuksen oireita ovat huimaus, vapina, päänsärky, väsymys, epileptiset kohtaukset, hallusinaatiot, sekavuus, epämiellyttävä tunne mahassa, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, kristalluria ja hematuria. Korjautuvaa munuaistoksisuutta on raportoitu.

Tavallisten hätätoimenpiteiden, kuten mahalaukun tyhjentämisen ja sen jälkeen annetun aktiivihien, lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostustapauksissa. Hemodialyysissa tai peritoneaalidialyysissa eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

Yliannostustapauksissa annetaan oireiden mukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-välin pitenemisen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: fluorokinolonit
ATC-koodi: J01MA02

Vaikutustapa

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerisena aineena siprofloksasiinin bakteereja tuhoava vaikutus perustuu sekä tyypin II topoisomeraasin (DNA-gyraasin) ja tyypin IV topoisomeraasin estoon, sillä bakteerin DNA:n replikaatio-, transkriptio-, korjaus- ja rekombinaatioprosessit tarvitsevat näitä isomeraaseja.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen-suhde

Teho määräytyy ensisijaisesti seerumin siprofloksasiinin enimmäispitoisuuden (C_{max} -arvon) ja taudinaiheuttajabakteerin MIC-arvon suhteen perusteella sekä AUC- ja MIC-arvojen suhteen perusteella.

Resistenssin mekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi *in vitro* voi syntyä vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä kliiniseen resistenssiin luokan monille tai kaikille vaikuttaville aineille.

Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin vaikuttavien aineiden effluksipumppu-mekanismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan vaikuttavien aineiden fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin vaikuttavaa ainetta kohtaan. Kliinisessä käytössä on havaittu yleisesti resistenssin kaikkia mekanismeja *in vitro*. Muiden antibioottien tehoa heikentävät resistenssimekanismit, kuten läpäisyesteet (yleistä *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin kohdalla) ja effluksimekanismit saattavat vaikuttaa herkkyyteen siprofloksasiinille.

Qnr-geenien koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

Herkät kannat voidaan erottaa kohtalaisesti herkistä kannoista, ja nämä edelleen resistenteistä kannoista, raja-arvojen perusteella:

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	H ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i> ¹	H ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	H ≤ 0,001 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	H ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	H ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
Koagulaasinegatiiviset stafylokokit	H ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> (vain komplisoitumattomat virtsatietulehdukset)	H ≤ 4 mg/l	R > 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	H ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	H ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	H ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> (vain profylaksia)	H ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	H ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Campylobacter jejuni ja coli</i>	H ≤ 0,001 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i> ²	H ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola ja urinae</i> (vain komplisoitumattomat virtsatietulehdukset)	H ≤ 2 mg/l	R > 2 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	H ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	H ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Vibrio spp.</i>	H ≤ 0,25 mg/l	R > 0,25 mg/l
<i>Bacillus spp.</i> (lukuun ottamatta <i>B. anthracis</i>)	H ≤ 0,001 mg/l	R > 0,5 mg/l
Lajista riippumattomat raja-arvot*	H ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ Kliininen näyttö viittaa heikkoon vasteeseen *Salmonella spp.*:n aiheuttamien systeemisten infektioiden hoidossa, kun taudinaiheuttaja on siprofloksasiiniresistentti matalilla lääkeainepitoisuuksilla (MIC > 0,06 mg/l). Saatavana olevat tiedot ovat pääosin peräisin *Salmonella typhi*:stä, mutta heikkoa vastetta on tietyissä tapausraporteissa osoitettu myös muiden *Salmonella*-lajien osalta.

² Korynebakteerien raja-arvot on määritelty muille kuin *C. diphtheriae* -lajille.

* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa PK/PD-tietojen perusteella. Tällaiset arvot eivät ole sidoksissa lajien MIC-jakaumiin. Niitä käytetään vain sellaisten lajien yhteydessä, joille ei ole määritetty lajikohtaisia raja-arvoja, mutta ei lajeille, joiden herkkyystestausta ei suositella.

Yksityiskohtaiset ja päivitettyt tiedot EUCAST-raja-arvoista löytyvät seuraavalta verkkosivulta:
https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja siksi on hyvä tutustua paikallisiin resistenssitietoihin varsinkin vakavien infektioiden hoidon yhteydessä. Tarvittaessa on myös neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin yleisyys kyseenalaistaa lääkineen käyttökelpoisuuden joidenkin infektioyppien hoidossa.

Lajien ryhmittely siprofloksasiiniherkkyyden mukaan (*Streptococcus*-lajit: ks. kohta 4.4)

YLEENSÄ HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit</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>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT
<u>Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit</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>Anaerobiset mikro-organismit</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT
<u>Aerobiset gram-positiiviset mikro-organismit</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobiset gram-negatiiviset mikro-organismit</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u> paitsi: kuten edellä lueteltu
<u>Muut mikro-organismit</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa. + Resistenssiarvo $\geq 50\%$ vähintään yhdessä EU-maassa (\\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan (1): Inhaloitujen <i>Bacillus anthracis</i> -itiöiden aiheuttamien infektioiden kokeellisissa eläintutkimuksissa on todettu, että varhain altistuksen jälkeen aloitetut antibiootit ehkäisevät taudin syntyä, jos hoito on riittävän pitkä vähentämään itiöiden määrää infektoituneessa organismissa. Käyttö ihmisillä perustuu <i>in vitro</i> -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> on ovat hyvin usein resistentti myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta kerta-annoksina annettujen 250, 500 ja 750 mg:n siprofloksasiini -tablettien sisältämä siprofloksasiini imeytyy nopeasti ja tehokkaasti pääasiassa ohutsuolesta. Huippupitoisuudet saavutetaan seerumissa 1–2 tunnin kuluttua.

100–750 mg kerta-annosten jälkeen seerumin huippupitoisuudet (C_{max} -arvot) olivat 0,56–3,7 mg/l. Seerumipitoisuus suurenee suhteessa annokseen 1000 mg:n annokseen saakka. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 70–80 %.

12 tunnin välein suun kautta annettulla 500 mg:n siprofloksasiiniannoksella saavutetun seerumipitoisuuden käyrän alle jäävä alue (AUC) vastaa 12 tunnin välein 60 minuutin aikana laskimoon annetun 400 mg:n annoksen arvoa.

Jakaantuminen

Siprofloksasiinin sitoutuminen proteiiniin on vähäistä (20–30 %). Siprofloksasiinia esiintyy plasmassa pääosin ionisoitumattomassa muodossa, ja sillä on laaja vakaan tilan jakautumistilavuus: 2–3 l/painokilo. Useissa kudoksissa, kuten keuhkoissa (epiteelinsteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehduslesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsaateissa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonais-pitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Neljää metaboliittia on havaittu pieninä pitoisuuksina: desetyleenisiprofloksasiini (M 1), sulfosiprofloksasiini (M 2), oksosiprofloksasiini (M 3) ja formyylisiprofloksasiini (M 4). Metaboliiteilla oli antimikrobista vaikutusta kokeissa *in vitro*, mutta vähemmän kuin kanta-aineella.

Siprofloksasiinin tiedetään estävän CYP 450 1A2 –isoentsyymejä kohtalaisesti.

Eliminaatio

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena munuaisten kautta ja jonkin verran myös ulosteen mukana. Seerumin eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 4-7 tuntia henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)	anto suun kautta	
	virtsa	uloste
siprofloksasiini	44,7	25,0
metaboliitit (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Munuaispuhdistuma on 180–300 ml/kg/h ja kokonaispuhdistuma 480–600 ml/kg/h. Siprofloksasiini erittyy sekä glomerulussuodatuksen että tubulaarisen erittymisen kautta. Munuaisten toiminnan vaikea-asteinen heikentyminen pidentää siprofloksasiinin puoliintumisaikoja jopa 12 tuntiin saakka.

Loput siprofloksasiinista eliminoituu pääasiassa aktiivisen transintestinaalisen sekreetin sekä myös metabolisaation kautta. 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen sapen kautta. Sappinesteen siprofloksasiinipitoisuus on korkea.

Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on vain vähän käytettävissä.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa C_{max}- ja AUC-arvot eivät olleet ikäsidonnaisia (yli vuoden ikäisillä).

Huomattavaa C_{max}- ja AUC-arvojen suurentumista useilla annoksilla (10 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu.

Kymmenellä vaikeaa sepsistä sairastavalla lapsella C_{max}-arvo oli 6,1 mg/l (vaihteluväli 4,6–8,3 mg/l) alle yhden vuoden ikäisillä ja 7,2 mg/l (vaihteluväli 4,7–11,8 mg/l) 1–5-vuotiailla, kun siprofloksasiinia oli annettu suonensisäisesti tunnin ajan 10 mg/kg:n annoksina. AUC-arvot olivat samoissa ikäryhmissä 17,4 mg*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg*h/l) ja 16,5 mg*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8 mg*h/l).

Nämä arvot ovat aikuispotilailla raportoitujen hoitoannosten mukaisia. Erityyppisiä infektioita sairastavien lasten farmakokineettisen analyysin perusteella oletettu puoliintumisaika lapsilla on noin 4–5 tuntia ja oraalisuspension biologisen hyötyosuuden vaihteluväli on 50–80 %.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Siprofloksasiini on useiden muiden kinolonien tavoin fototoksinen eläimille kliinisesti relevanteilla altistuksilla. Fotomutageenisuus-/fotokarsinogeenisuus-tiedot viittaavat siprofloksasiinin vähäiseen fotomutageenisuuteen tai fototuumorigeenisuuteen *in vitro* sekä eläinkokeissa. Tämä vaikutus oli vastaava kuin muiden gyraasin estäjien vaikutus.

Artikulaarinen siedettävyys

Siprofloksasiinin on muiden gyraasi-inhibiittorien tavoin todettu vahingoittavan kasvuvaiheessa olevien eläimien suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasitusta. Täysikasvuisilla eläimillä (rotilla, koirilla) tehdyissä tutkimuksissa ei ole löydetty merkkejä rustovaurioista. Siprofloksasiini aiheutti nuorilla beagle-koirilla tehdyssä tutkimuksessa vaikeita nivelmuutoksia kahden viikon ajan annettujen hoitoannosten jälkeen. Muutokset olivat havaittavissa vielä viiden kuukauden kuluttua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa
krospovidoni
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti
hypromelloosi
makrogoli 400
titaanidioksidi (E 171).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

PVC/alumiini-läpipainopakkaus: 5 vuotta
HDPE-purkki (250 mg ja 500 mg): 4 vuotta

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaus:
250 mg: 1, 6, 8, 8x1,10, 10x1, 16, 16x1, 20, 20x1, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.
500 mg ja 750 mg: 1, 2, 8, 8x1,10, 10x1, 16, 16x1, 20, 20x1, 30, 50 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki:
250 mg ja 500 mg: 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

250 mg: 16979

500 mg: 16980

750 mg: 16981

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.3.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.7.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.4.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin ratiopharm 250 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin ratiopharm 500 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin ratiopharm 750 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 291,5 mg, 583,0 mg eller 874,5 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat, vilket motsvarar 250 mg, 500 mg eller 750 mg ciprofloxacin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg: Vit eller gulskiftande, rund, bikonvex och filmdragerad tablett försedd med brytskåror på bägge sidorna samt på kortsidorna och märkt med "C250" på den ena sidan. Diameter: 11 mm.

500 mg: Vit eller gulskiftande, oval, bikonvex och filmdragerad tablett på 8,2 x 17 mm. Försedd med brytskåror på den ena sidan samt på kortsidorna och märkt med "C500" på den andra sidan.

750 mg: Vit eller gulskiftande, oval, bikonvex och filmdragerad tablett på 10 x 19 mm. Försedd med brytskåror på den ena sidan samt på kortsidorna och märkt med "C750" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin ratiopharm 250 mg, 500 mg och 750 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1). Innan behandlingen inleds ska existerande information gällande möjlig ciprofloxacinresistens särskilt beaktas.

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

Vuxna:

- Infektioner i de nedre luftvägarna som orsakats av gram-negativa bakterier:
 - exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD)
Vid exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska ciprofloxacin endast användas om det inte anses adekvat att använda andra generellt rekommenderade antibakteriella medel.
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinusit i synnerhet om denna är orsakad av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
 - okomplicerad akut cystit.
Vid okomplicerad akut cystit ska ciprofloxacin endast användas om det inte anses adekvat att använda andra generellt rekommenderade antibakteriella medel.
 - akut pyelonefrit
 - komplicerade urinvägsinfektioner

- bakteriell prostatit
- Infektioner i genitalområdet
 - gonokockuretrit och -cervicit orsakade av ciprofloxacin känslig *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymoorkit i fall orsakade av ciprofloxacin känslig *Neisseria gonorrhoeae*
 - inflammation i lilla bäckenet i fall orsakade av ciprofloxacin känslig *Neisseria gonorrhoeae*
 Vid känd eller misstänkt infektion i könsorganen som orsakats av *Neisseria gonorrhoeae* är det särskilt viktigt att kontrollera tillgänglig information om det lokala resistensläget mot ciprofloxacin samt att bekräfta mikrobens känslighet med laborietest.
- Infektioner i gastrointestinalkanalen (t.ex. turistdiarré)
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Profylax mot invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis*
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling). Ciprofloxacin kan användas vid behandling av feber hos patienter med neutropeni då febern misstänks bero på en bakteriell infektion.

Barn och ungdomar

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen är beroende av indikation, infektionens svårighetsgrad och var den sitter, den orsakande organismens känslighet för ciprofloxacin, patientens njurfunktion samt hos barn och ungdomar av patientens kroppsvikt.

Behandlingens längd bestäms på basen av sjukdomens svårighetsgrad och det kliniska och bakteriologiska förloppet.

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

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

Vuxna

Indikation	Dygnsdos (mg)	Total behandlingstid (inklusive eventuell initial parenteral ciprofloxacinbehandling)
Infektioner i de nedre luftvägarna	2x500 mg - 2x750 mg	7 - 14 dagar

Infektioner i de övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinusit	2x500 mg - 2x750 mg	7 - 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	2x500 mg - 2x750 mg	7 - 14 dagar
	Malign extern otit	2x750 mg	28 dagar - 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad akut cystit	2x250 mg – 2x500 mg; Hos premenopausala kvinnor kan en engångsdos på 500 mg användas.	3 dagar
	Komplicerad akut cystit, pyelonefrit	2x500 mg	7 dagar
	Komplicerad pyelonefrit	2x500 mg - 2x750 mg	minst 10 dagar; i vissa särskilda fall (t.ex. abscesser) kan behandlingen fortsättas i mer än 21 dagar
	Bakteriell prostatit	2x500 mg - 2x750 mg	2 - 4 veckor (akut), 4 - 6 veckor (kronisk)
Infektioner i genitalområdet	Gonokockuretrit och cervicit som orsakats av ciprofloxacin-känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet, inklusive fall orsakade av ciprofloxacin-känslig <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2x500 mg - 2x750 mg	minst 14 dagar
Infektioner i gastro-intestinalkanalerna och intraabdominella infektioner	Bakteriell diarré (inklusive <i>Shigella spp.</i> med undantag för <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1), empirisk behandling av turistdiarré	2x500 mg	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	2x500 mg	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	2x500 mg	3 dagar
	Tyfus	2x500 mg	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	2x500 mg - 2x750 mg	5 - 14 dagar
Hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier	2x500 mg - 2x750 mg	7 - 14 dagar	
Infektioner i skelett och leder	2x500 mg - 2x750 mg	högst 3 månader	
Patienter med neutropeni och feber, vars feber misstänks bero på en bakteriell	2x500 mg - 2x750 mg	Behandlingen ska fortsättas så länge neutropenim varar.	

infektion. Ciprofloxacin ska ges i kombination med någon annan lämplig antibakteriell behandling.		
Profylax mot invasiva infektioner orsakade 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 kliniskt lämpligt. Läkemedelsbehandlingen ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	2x500 mg	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrik population

Indikation	Dygnsdos (mg)	Total behandlingstid (inklusive eventuell initial parenteral ciprofloxacinbehandling)
Cystisk fibros	2 x 20 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 750 mg	10–14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	2 x 10 mg/kroppsvikt i kg – 2 x 20 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 750 mg	10–21 dagar
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges som oral behandling när så är lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	2 x 10 mg/kroppsvikt i kg – 2 x 15 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 500 mg	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Övriga svåra infektioner	2 x 20 mg/kroppsvikt i kg, maximal dos 750 mg	enligt typ av infektion

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosen anpassas till sjukdomens svårighetsgrad och patientens kreatininclearance.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/ 1,73 m²)	Serumkreatinin (µmol/l)	Oral dos (mg)
> 60	< 124	se normal dosering
30 - 60	124-168	250–500 mg var 12:e timme
< 30	> 169	250–500 mg var 24:e timme
hemodialyspatienter	> 169	250–500 mg var 24:e timme (efter dialys)
peritonealdialyspatienter	> 169	250–500 mg var 24:e timme

Inga dosjusteringar krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Dosering för barn med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte undersökts.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska och utan att tugga på tabletterna. Läkemedlet kan tas såväl i samband med måltid som på tom mage. Absorptionshastigheten ökar om tabletterna tas på tom mage. Tabletter med ciprofloxacin får inte tas tillsammans med mejeriprodukter (t.ex. mjölk eller yoghurt) eller fruktjuice med mineraltillskott (t.ex. apelsinjuice med tillsatt kalcium) (se avsnitt 4.5).

I svåra fall eller då patienten inte förmår svälja tabletter (t.ex. patienter som står på enteral nutrition) rekommenderas behandlingsstart med intravenöst administrerat ciprofloxacin tills en oral behandling är möjlig.

Om en dos missas, kan den tas vid vilken tidpunkt som helst, under förutsättning att minst 6 timmar kvarstår till nästa planerade dos. Om mindre än 6 timmar kvarstår, ska den bortglömda dosen inte tas, utan behandlingen fortsätta enligt ursprunglig ordination från och med nästa planerade dos. Dubbla doser får inte tas för att kompensera för en bortglömd dos.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, övriga kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidigt bruk av ciprofloxacin och tizanidin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av ciprofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon eller fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann risk/nytta-bedömning (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 blandade infektioner som kan vara orsakade av grampositiva eller anaeroba patogener. Vid sådana infektioner skall ciprofloxacin kombineras med andra lämpliga läkemedel.

Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner, eftersom effekten är otillräcklig.

Infektioner i genitalområdet

Gonokockuretrit och -cervicit, epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolonresistenta *Neisseria gonorrhoeae*-isolat. Därför ska ciprofloxacin ges för behandling av gonokockuretrit och -cervicit endast om ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. För epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet, ska behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med något annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin), om inte ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnåtts efter 3 dagar ska valet av behandling omprövas.

Urinvägsinfektioner

Fluorokinolonresistensen hos *Escherichia coli* (den vanligaste patogen som orsakar urinvägsinfektioner) varierar inom den Europeiska Unionen och föreskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av fluorokinolonresistens hos *Escherichia coli*. En singeldos ciprofloxacin, som kan ges vid okomplicerad cystit hos premenopausala kvinnor, förväntas ge lägre effekt jämfört med en behandling under

längre tid. Detta är viktigt att ta hänsyn till med tanke på den ökande resistens *Eschericia coli* uppvisar gentemot kinoloner.

Intraabdominella infektioner

Det finns endast 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 mikrobläkemedel på basen av resultat från mikrobiologiska undersökningar.

Inhalationsantrax

Användningen hos människa är baserad på *in vitro*-känslighetsdata, experimentella djurdata samt en begränsad mängd humandata. Behandlande läkare ska ta del av nationella och/eller internationella koncensusdokument med avseende på behandlingen av anthrax.

Pediatrisk population

Ciprofloxacin ska användas i enlighet med officiella riktlinjer vid behandlingen av barn och ungdomar. En ciprofloxacinbehandling kan endast inledas av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

Ciprofloxacin har visat sig kunna orsaka artropati i vikt bärande leder under tillväxtfasen hos djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbelblind studie rörande användning av ciprofloxacin hos 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 på basen av ledrelaterade kliniska tecken och symtom) efter behandlingsdag 42 var 7,2 % respektive 4,6 %. Motsvarande förekomst av läkemedelsrelaterad artropati var 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. På grund av risk för biverkningar relaterade till leder och/eller kringliggande vävnader, ska behandling endast initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning (se avsnitt 4.8).

Bronkopulmonella infektioner förknippade med cystisk fibros

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 5–17 år. Erfarenheten gällande behandling av barn mellan 1 och 5 års ålder är mycket begränsad.

Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit

En ciprofloxacinbehandling kan övervägas vid komplicerade urinvägsinfektioner i fall där annan behandling inte kan användas. I dessa fall ska beslut om behandling fattas på basen av resultat från mikrobiologisk analys. Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1–17 år.

Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra infektioner som uppfyller officiella riktlinjer och då noggrann risk/nytta-bedömning utförts, när annan behandling inte kan användas, efter konstaterad bristande effekt av konventionell behandling samt då mikrobiologiska analysresultat motiverar användning av ciprofloxacin.

Användningen av ciprofloxacin för specifika, svåra infektioner utöver dem som nämnts tidigare i detta avsnitt, har inte utvärderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

Överkänslighet

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

Långvariga, eventuellt bestående, allvarliga läkemedelsorsakade biverkningar som försämrar funktionsförmågan

Långvariga (månader eller år) eller bestående biverkningar som stör funktionsförmågan har i mycket sällsynta fall rapporterats med kinoloner och fluorokinoloner. Dessa allvarliga biverkningar kan drabba olika organsystem, och ibland riktas mot flera organsystem samtidigt (benbyggnad och muskler, nervsystem, psyke och sinnesorgan). Biverkningarna är oberoende av patientens ålder eller tidigare riskfaktorer. En ciprofloxacinbehandling ska omedelbart avbrytas vid upptäckt av initiala tecken eller symtom på vilken typ av allvarlig biverkning som helst. Dessutom ska patienterna instrueras att kontakta förskrivande läkare för närmare instruktioner.

Seninflammation och senruptur

Generellt sett ska ciprofloxacin inte användas till patienter som tidigare uppvisat senbesvär eller -symtom 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 vid bakterieresistens, när mikrobiologiska data motiverar användningen av ciprofloxacin.

Seninflammationer och senrupturer (särskilt i, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilateralt, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinolon- eller fluorokinolonantibiotika. Motsvarande skador har även rapporterats upp till flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8). Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med 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 tendinopati.

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

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

Vid plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådaskontaktas omedelbart på akutvårdsavdelning.

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

Synstörningar

Vid fall av försämrad syn eller övrig ögonpåverkan ska ögonläkare omedelbart konsulteras.

Fotosensitivitet

Ciprofloxacin har visat sig orsaka ljuskänslighetsreaktioner. Patienter som tar ciprofloxacin ska rådaskontaktas att undvika långvarig exponering för starkt solljus eller UV-ljus medan behandlingen pågår (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

I likhet med andra kinoloner, är även ciprofloxacin känt för att kunna utlösa epileptiska anfall och sänka kramptröskeln. Fall av *status epilepticus* har rapporterats. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med någon CNS-störning som möjligen kan orsaka en ökad risk för kramper. Om krampanfall 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, stickningar, känselbortfall eller svaghet uppträder, innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Psykiska reaktioner

Psykiska reaktioner kan uppkomma redan efter den första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar som kulminerar i självmordsförsök eller självmord. Om depression, psykotiska reaktioner, självmordsrelaterade tankar eller beteende uppkommer ska ciprofloxacinbehandlingen avbrytas.

Störningar i hjärtats funktion

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 med känd potential att förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- obehandlad elektrolytrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi).

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QT_c. Därför bör särskild försiktighet iaktas vid användning av fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, hos dessa populationer. (Se avsnitt 4.2 Äldre patienter, och avsnitten 4.5, 4.8 och 4.9).

Dysglykemi

Liksom vid bruk av andra kinoloner, har störningar i blodglukosnivån (såväl hypoglykemi som hyperglykemi) rapporterats (se avsnitt 4.8) - främst hos äldre diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Noggrann monitorering av blodsockret rekommenderas för alla diabetespatienter.

Magtarmkanalen

Svår och ihållande diarré under och efter behandlingen (inklusive flera veckor efter behandlingen) kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräva omedelbar

behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall ska behandlingen med ciprofloxacin omedelbart avbrytas och lämplig behandling initieras. I denna situation är läkemedel som hämmar tarmperistaltiken kontraindicerade.

Njurar och urinvägar

Kristalluri har konstaterats i samband med användningen av ciprofloxacin (se avsnitt 4.8). Patienter som får ciprofloxacin ska hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna kan dosjustering enligt avsnitt 4.2 krävas för patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika en ökad biverkningsfrekvens på grund av ackumulering av ciprofloxacin.

Lever och gallvägar

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

Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Ciprofloxacin har konstaterats orsaka hemolytiska reaktioner hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. Behandling med ciprofloxacin ska undvikas hos dessa patienter, såvida inte nyttan är större än den möjliga risken. I sådana situationer ska potentiell uppkomst av hemolys följas upp.

Resistens

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

Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därför orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin ska därför noga följas upp 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

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

Interaktioner med bakteriologiska test

Ciprofloxacin har en viss *in vitro*-effekt på somliga mykobakteriearter, och därför kan *Mycobacterium tuberculosis*-test ge falskt negativa resultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra preparat på ciprofloxacin

Läkemedel som förlänger QT-tiden

Liksom vid bruk av andra fluorokinoloner, bör ciprofloxacin användas med försiktighet vid behandling av patienter som använder läkemedel med känd potential att förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se avsnitt 4.4).

Uppkomst av kelatkomplex

Samtidig administrering av ciprofloxacin (oralt) och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t.ex. kalcium, magnesium, aluminium, järn), fosfatbindande polymerer (t.ex. sevelamer eller

lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t.ex. didanosintabletter) 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

Kalcium i normal föda inverkar inte i betydande grad på upptaget av ciprofloxacin. Ett samtidigt intag av mejeriprodukter och drycker med mineraltillskott (t.ex. mjölk, yoghurt eller apelsinjuice med tillsatt kalcium) och ciprofloxacin ska dock undvikas, eftersom dessa produkter kan försämra upptaget av ciprofloxacin.

Probenecid

Probenecid minskar exkretionen av ciprofloxacin via njurarna. Ett samtidigt bruk av probenecid och ciprofloxacin höjer halten av ciprofloxacin i serum.

Metoklopramid

Metoklopramid ökar absorptions hastigheten för oralt administrerat ciprofloxacin, vilket leder till att toppkoncentrationen av ciprofloxacin i plasma uppnås fortare än vanligt. Detta har inte konstaterats inverka på biotillgängligheten för ciprofloxacin.

Omeprazol

Ett samtidigt bruk av preparat med ciprofloxacin och omeprazol orsakar en lätt minskning av C_{max} och AUC för ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra preparat

Tizanidin

Tizanidin får inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). Enligt en klinisk studie med friska frivilliga försökspersoner ökade tizanidinhalten i serum (C_{max} 7-faldig ökning, intervall: 4- till 21-faldig ökning; AUC 10-faldig ökning; intervall: 6- till 24-faldig ökning) då det gavs samtidigt med ciprofloxacin. Förhöjda tizanidinkoncentrationer associeras med en 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 en ökad risk för metotrexatrelaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning av dessa preparat rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och teofyllin kan orsaka en ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllinframkallade biverkningar, vilka i sällsynta fall kan vara livshotande eller fatale. Vid samtidig användning av dessa två läkemedel ska koncentrationen av teofyllin i serum 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

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

Ciklosporin

En övergående förhöjning av kreatininkoncentrationen i serum har observerats när läkemedel innehållande ciprofloxacin och ciklosporin gavs samtidigt. Det är därför nödvändigt att regelbundet kontrollera kreatininhalten i serum (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

Vitamin K-antagonister

En samtidig administrering av ciprofloxacin och en vitamin K-antagonist kan förstärka anti-koagulerings effekten. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen samt patientens ålder och allmäntillstånd, vilket gör att ciprofloxacins roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. INR bör kontrolleras ofta under, och en kort tid efter, samtidig behandling med ciprofloxacin och någon vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Duloxetin

I kliniska studier har det visats att en samtidig användning av duloxetin och starka hämmare av isoenzymet CYP450 1A2 kan resultera i en ökning av AUC och C_{max} för duloxetin. Fastän inga kliniska data finns tillgängliga beträffande en möjlig interaktion med ciprofloxacin, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Ropinirol

En klinisk studie har visat att samtidig användning av ropinirol och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, resulterar i en ökning av C_{max} och AUC för ropinirol med cirka 60 % respektive 84 %. Kontroll av ropinirolrelaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under, och en kort tid efter, samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

Lidokain

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

Klozapin

Efter en samtidig administrering av klozapin och 250 mg ciprofloxacin 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, en samtidig behandling med ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Sildenafil

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

Agomelatin

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

Zolpidem

En samtidig administrering med ciprofloxacin kan öka nivåerna av zolpidem i plasma. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller fetoneonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan emellertid inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrosket på humana foster (se avsnitt 5.3).

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas inte ciprofloxacin under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för möjliga ledsador, ska ciprofloxacin inte användas i samband med amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av de neurologiska effekterna kan ciprofloxacin påverka reaktionstiden och på så vis försämra patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna utgörs av illamående och diarré.

De biverkningar som konstaterats i kliniska studier och uppföljning efter marknadsintroduktion av ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell terapi) presenteras i följande tabell, sorterade efter frekvens. Frekvensanalysen inkluderar sammanlagda data från oral och intravenös administrering.

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100 - < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 - < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 - < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data
Infektioner och infestationer		mykotiska super- infektioner			
Blodet och lymfsystemet		eosinofili	leukopeni, anemi, neutropeni, leukocytos, trombocytopeni, trombocytemi	hemolytisk anemi, agranulocytos (livshotande), benmärgs- depression (livshotande)	
Immunsystemet			allergiska reaktioner, allergiskt ödem / angioödem	anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4), reaktion som påminner om serumsjuka	

Endokrina systemet					SIADH (syndrom med oändamålsenlig utsöndring av antidiuretiskt hormon)
Metabolism och nutrition		minskad aptit	hyperglykemi, hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar		psyko-motorisk hyperaktivitet / rastlöshet	förvirring och desorientering, ångest, ovanliga drömmar, depression (vilket kan leda till självmordstankar, -försök och självmord) (se avsnitt 4.4), hallucinationer	psykotiska reaktioner (vilka kan leda till självmordstankar, -försök och självmord) (se avsnitt 4.4)	mani, inklusive hypomani
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, svindel, sömnstörningar, smakförändringar	känselförändringar och -hallucinationer, skakningar, epileptiska anfall (inklusive <i>status epilepticus</i>) (se avsnitt 4.4), yrsel	migrän, koordinationsstörningar, gångrubbingar, förändringar i luktsinnet, förhöjt intrakraniellt tryck och <i>pseudotumor cerebri</i>	perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
Ögon*			synrubbingar (t.ex. dubbelseende)	störningar i färgseendet	
Öron och balansorgan*			tinnitus, hörsel-förlust / hörselnedsättning		
Hjärtat**			takykardi		kammararytmi och torsades de pointes (rapporterat främst hos patienter med riskfaktorer för förlängd QT-tid), förlängd QT-tid vid EKG (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärl**			vasodilatation, hypotension, svimning	vaskulit	

Andningsvägar, bröstorg och medias tinum			dyspné (inklusive astmatiska tillstånd)		
Magtarmkanalen	illamående, diarré	kräkningar, smärtor i bukens övre och nedre del, dyspepsi, flatulens	kolit förknippad med antibiotika inklusive pseudo-membranös kolit (i mycket sällsynta fall livshotande) (se avsnitt 4.4)	pankreatit	
Lever och gallvägar		förhöjda transaminas- och bilirubinvärden	leverinsufficiens, gulsot, hepatit	levernekros (kan i ytterst sällsynta, enstaka fall utvecklas till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		hudutslag, klåda, urtikaria	ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	petekier, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , Stevens-Johnsons syndrom (möjligen livshotande), toxisk epidermal nekrolys (möjligen livshotande)	akut, generaliserad exantematös pustulos, läkemedelsinducerad reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		muskulo-skeletala värk (t.ex. i extremiteter, rygg, bröstorg, leder), ledsmärtor	muskelvärk, artrit, ökad förekomst av muskelspänning och -kramper	muskelsvaghet, seninflammation, senruptur (huvudsakligen akillessenan) (se avsnitt 4.4), förvärrade symtom på <i>myasthenia gravis</i> (se avsnitt 4.4)	
Njuror och urinvägar		försämrad njurfunktion	njurinsufficiens, hematuri, kristalluri (se avsnitt 4.4), tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller		asteni, feber	ödem, svettning (hyperhidros)		

symtom vid administreringsstället*					
Undersökningar		ökad fosfatashalt i blodet	ökad amylashalt		ökat INR-värde (hos patienter som behandlas med K-vitaminantagonister)

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett patienternas åldrar och 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).

Pediatrisk population

Förekomsten av artropati (artralgi, artrit) som 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Lindriga symtom på toxicitet har konstaterats efter en överdos på 12 g. En akut överdos på 16 g har rapporterats orsaka akut njursvikt. Symtom på överdos innefattar yrsel, tremor, huvudvärk, trötthet, epileptiska krampanfall, hallucinationer, förvirring, abdominellt obehag, nedsatt njur- och leverfunktion, kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

Utöver rutinmässiga första hjälpen-åtgärder, som ventrikeltömning följt av behandling med aktivt kol, rekommenderas uppföljning av njurfunktionen, inklusive urinens pH, och vid behov ökad surhetsgrad i urinen för att förhindra kristalluri. Patienten ska hållas adekvat hydrerad. Det finns teoretiska belägg för att kalcium- och magnesiuminnehållande antacida kan reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdos. Endast en liten andel ciprofloxacin (< 10 %) elimineras genom hemodialys eller peritonealdialys.

Vid 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: fluorokinoloner
ATC-kod: J01MA02

Verkningsmekanism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Effekten beror huvudsakligen på sambandet mellan den högsta ciprofloxacin-koncentrationen i serum (C_{max}) och den minsta hämmande effekten (MIC) av ciprofloxacin för den bakteriella patogenen samt relationen mellan ytan under kurvan (AUC) och MIC.

Resistensmekanism

In vitro-resistens mot ciprofloxacin kan erhållas genom en process av stegvisa mutationer på målställen i både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV. Graden av korsresistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, medan multipla mutationer oftast resulterar i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen.

Impermeabilitet och/eller resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in vitro*-mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin. Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

Spektrum av antibakteriell aktivitet

Känsliga stammar kan separeras från stammar med måttlig känslighet, och dessa från resistenta stammar på basen av följande brytpunkter:

Rekommendationer av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, d.v.s. EUCAST (version 12.0, januari 2022)

Mikro-organismer	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Salmonella spp.</i> ¹	$S \leq 0,06$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,001$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 0,001$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	$S \leq 0,001$ mg/l	$R > 1$ mg/l
Koagulasnegativa stafylokocker	$S \leq 0,001$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	$S \leq 4$ mg/l	$R > 4$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125$ mg/l	$R > 0,125$ mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> (enbart som profylax)	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,03$ mg/l

<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i> och <i>coli</i>	S ≤ 0,001 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i> ²	S ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> och <i>urinae</i> (endast okomplicerade urinvägsinfektioner)	S ≤ 2 mg/l	R > 2 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Vibrio spp.</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,25 mg/l
<i>Bacillus spp.</i> (förutom <i>B. anthracis</i>)	S ≤ 0,001 mg/l	R > 0,5 mg/l
Ej-artrelaterade brytpunkter*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ Det föreligger kliniskt bevis för att ciprofloxacin kan ge dåligt terapivar vid infektioner orsakade av *Salmonella* spp. med ciprofloxacinresistens vid låga koncentrationer (MIC > 0,06 mg/l). Tillgängliga data gäller främst *Salmonella typhi*, men det föreligger även rapporter om dåligt terapivar med andra arter av *Salmonella*.

² Brytpunkterna för corynebakterier har fastställts för andra arter än *C. diphtheriae*.

* Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för arter som inte har fått en artspezifisk brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.

Detaljerad och uppdaterad information gällande brytpunkterna definierade av EUCAST finns på följande webbplats: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

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

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

GENERELLT SETT KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba gram-positiva mikroorganismer</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroba gram-negativa mikro-organismer</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaeroba mikro-organismer</u> <i>Mobiluncus</i>

<u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN UTGÖRA ETT PROBLEM
<u>Aeroba gram-positiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> * (2)
<u>Aeroba gram-negativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter spp.</i> ^{+*} <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
NATURLIGT RESISTENTA ORGANISMER
<u>Aeroba gram-positiva mikroorganismer</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeroba gram-negativa mikroorganismer</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> utöver de som listats ovan
<u>Övriga mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad $\geq 50\%$ i de flesta EU-länder. (\$): Naturlig inermidiär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i> -sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiiva dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentella data tillsammans med begränsade humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är 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): Meticillinresistenta *S.aureus* uppvisar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot meticillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokockstammar, resistensen är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Efter engångsdoser på 100–750 mg uppnåddes maximala serumkoncentrationer (C_{max}) på mellan 0,56 och 3,7 mg/l. Serumkoncentrationerna ökar dosproportionellt upp till doser på 1 000 mg. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 70–80 %.

Ytan under serumkoncentrationskurvan (AUC) efter orala ciprofloxacin doser på 500 mg var 12:e timme motsvarar AUC för 400 mg intravenöst administrerat ciprofloxacin administrerat över 60 minuter var 12:e timme.

Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20–30 %). Det ciprofloxacin som finns i plasma är främst i en ojoniserad form och har en omfattande steady state-distributionsvolym på 2–3 l/kg kroppsvikt. Ciprofloxacin uppnår höga koncentrationer i många vävnader, såsom i lungor (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), bihålor, inflammerade skador (vätskande kantaridinblåsor) och inom det 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 uppvisade antimikrobiell aktivitet *in vitro*, men i lägre grad än modersubstansen.

Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzymer.

Eliminering

Ciprofloxacin utsöndras så gott som oförändrat både renalt och i mindre utsträckning via feces.

Halveringstiden för eliminering i serum hos patienter med normal njurfunktion är cirka 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 ligger på 180–300 ml/kg/timme och total clearance på 480–600 ml/kg/timme. Ciprofloxacin genomgår både glomerulär filtration och tubulär sekretion. En kraftigt nedsatt njurfunktion kan öka halveringstiden för ciprofloxacin ända upp till 12 timmar.

Resten av ciprofloxacin dosen elimineras huvudsakligen via transintestinal sekretion samt metabolisering. 1 % av dosen utsöndras i feces via gallan. Ciprofloxacin koncentrationen i gallan är hög.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

I en studie på barn var C_{max} och AUC inte åldersberoende (hos barn över 1 år). Ingen märkbar ökning av 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 typer av infektioner är den förväntade 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 många övriga kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data gällande fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet tyder på en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i experiment *in vitro* och hos försöksdjur. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

Artikulära tolerabilitetsstudier

I likhet med andra gyrashämmare har ciprofloxacin konstaterats orsaka skada på större vikt bärande leder hos växande djur. Omfattningen av broskskadorna varierar beroende på ålder, djurart och dos och skadorna kan begränsas genom en minskad belastning av lederna. I studier på vuxna djur (råtta och hund) har inga tecken på broskskador kunnat upptäckas. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin svåra ledförändringar vid terapeutiska doser efter 2 veckors behandling. Dessa förändringar kunde konstateras bestå ännu efter 5 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa
krospovidon
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat
hypromellos
makrogol 400
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister av PVC/aluminium: 5 år.
Plastburk av HDPE (250 mg och 500 mg): 4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/aluminium:

250 mg: 1, 6, 8, 8 x 1,10, 10 x 1, 16, 16 x 1, 20, 20 x 1, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter.

500 mg och 750 mg: 1, 2, 8, 8 x 1,10, 10 x 1, 16, 16 x 1, 20, 20 x 1, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter.

Plastburkar av HDPE:

250 mg och 500 mg: 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 16979

500 mg: 16980

750 mg: 16981

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.3.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 10.7.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.4.2024