

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ciprofloxacin Actavis 250 mg tabletter, filmdrasjerte

Ciprofloxacin Actavis 500 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg resp. 500 mg ciprofloksacin (som ciprofloksacinhydrokloridmonohydrat).

250 mg tablett er en hvit eller gulaktig, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett. C250 inngravert. Delestrek på begge sider.

500 mg tablett er en hvit eller gulaktig, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett. C500 inngravert. Delestrek på den ene siden.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ciprofloksacin er indisert for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1). Det skal legges spesiell vekt på tilgjengelig informasjon om resistens mot ciprofloksacin før behandling påbegynnes.

Voksne

- Nedre luftveisinfeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier:
- Forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom. Ved forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom skal Ciprofloxacin Actavis kun brukes når andre antibakterielle midler, som vanligvis anbefales for behandling av disse infeksjonene, er uegnet.
- Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose eller ved bronkiektasi
- Pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akutt forverring av kronisk sinusitt, spesielt hvis forårsaket av Gram-negative bakterier
- Ukomplisert akutt cystitt. Ved ukomplisert akutt cystitt skal Ciprofloxacin Actavis kun brukes når andre antibakterielle midler, som vanligvis anbefales for behandling av disse infeksjonene, er uegnet.

- Akutt pyelonefritt
- Kompliserte urinveisinfeksjoner
- Bakteriell prostatitt
- Uretritt og cervicitt forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokker) med påvist følsomhet
- Epididymo-orchitt inkludert tilfeller forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae*
- Inflammatoriske forandringer i bekkenet inkludert tilfeller forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae*

Dersom *Neisseria gonorrhoeae* mistenkes eller er kjent for å ha forårsaket ovennevnte genitale infeksjoner, er det spesielt viktig å innhente lokal informasjon om forekomst av resistens mot ciprofloksacin og bekrefte følsomheten ved laboratorietesting.

- Gastrointestinale infeksjoner (f.eks. turistdiaré)
- Intraabdominale infeksjoner
- Infeksjoner i hud og bløtvev forårsaket av Gram-negative bakterier
- Malign ekstern otitt
- Infeksjoner i skjelett og ledd
- Ciprofloksacin kan brukes til behandling av pasienter med nøytropeni der feberen mistenkes å være forårsaket av en bakterieinfeksjon
- Profylakse ved infeksjoner hos pasienter med nøytropeni
- Profylakse ved invasive infeksjoner forårsaket av *Neisseria meningitidis*
- Inhalasjonsanthrax (posteksponeringsprofylakse og kurativ behandling)

Pediatrisk populasjon

- Bronkopulmonale infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose
- Kompliserte urinveisinfeksjoner og akutt pyelonefritt
- Inhalasjonsanthrax (posteksponeringsprofylakse og kurativ behandling)

Ciprofloksacin kan også brukes til å behandle alvorlige infeksjoner hos barn og ungdom når dette vurderes som nødvendig.

Behandling skal bare initieres av lege med erfaring i behandling av cystisk fibrose og/eller alvorlige infeksjoner hos barn og ungdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bestemmes av indikasjonen, alvorlighetsgraden og infeksjonsstedet, den aktuelle organismenes følsomhet mot ciprofloksacin, pasientens nyrefunksjon, og hos barn og ungdom også kroppsvekt.

Behandlingstiden avhenger av infeksjonens alvorlighet samt klinisk og bakteriologisk utvikling.

Behandling av infeksjoner som skyldes spesielle bakterier (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Staphylococci*) kan ha behov for høye ciprofloksacindoser og samtidig administrering av andre antibakterielle midler.

Behandling av noen infeksjoner (f.eks. inflammatoriske forandringer i bekkenet, intraabdominale infeksjoner, infeksjoner hos pasienter med nøydropeni og infeksjoner i skjelett og ledd) kan ha behov for samtidig administrering av andre passende antibakterielle midler, avhengig av de involverte patogener.

Voksne

Indikasjon		Døgndose i mg	Total behandlingstid (inkludert en eventuell initial parenteral behandling med ciprofloksacin)
Infeksjoner i nedre luftveier		500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig.	7 til 14 dager
Infeksjoner i øvre luftveier	Akutt forverring av kronisk sinusitt	500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	7 til 14 dager
	Kronisk suppurativ otitis media	500 mg 2 ganger daglig opp til 750 mg 2 ganger daglig	7 til 14 dager
	Malign ekstern otitt	750 mg 2 ganger daglig	28 dager til 3 måneder
Urinveisinfeksjoner	Ukomplisert cystitt	250 mg 2 ganger daglig til 500 mg 2 ganger daglig	3 dager
		Hos premenopausale kvinner kan 500 mg gis som engangsdose	
	Komplisert cystitt, ukomplisert pyelonefritt	500 mg 2 ganger daglig	7 dager
	Komplisert pyelonefritt	500 mg 2	minst 10 dager, kan

Indikasjon		Døgndose i mg	Total behandlingstid (inkludert en eventuell initial parenteral behandling med ciprofloksacin)
		ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	fortsettes i mer enn 21 dager i spesielle tilfeller (slik som abscesser)
	Prostatitt	500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	2 - 4 uker (akutt) til 4-6 uker (kronisk)
Genitale infeksjoner	Gonokokkuretritt og cervisitt	500 mg som enkeltdose	1 dag (enkeltdose)
	Epididymo-orchitt og inflammatoriske forandringer i bekkenet	500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	minst 14 dager
Gastrointestinale og intraabdominale infeksjoner	Diaré forårsaket av bakterielle patogener inkludert <i>Shigella</i> spp.unntatt <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 og empirisk behandling av alvorlig turistdiaré	500 mg 2 ganger daglig	1 dag
	Diaré forårsaket av <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	500 mg 2 ganger daglig	5 dager
	Diaré forårsaket av <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 ganger daglig	3 dager
	Tyfoidefeber	500 mg 2 ganger daglig	7 dager
	Intraabdominale infeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier	500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	5 til 14 dager
Infeksjoner i hud og bløtvev		500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	7 til 14 dager

Indikasjon	Døgndose i mg	Total behandlingstid (inkludert en eventuell initial parenteral behandling med ciprofloksacin)
Infeksjoner i skjelett og ledd	500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	maks. 3 måneder
Behandling av infeksjoner eller profylakse hos pasienter med nøytropeni ciprofloksacin bør kombineres med ett eller flere velegnede antibakterielle midler i henhold til offisielle retningslinjer.	500 mg 2 ganger daglig til 750 mg 2 ganger daglig	Behandlingen bør fortsettes gjennom hele perioden med nøytropeni
Profylakse ved invasive infeksjoner forårsaket av <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg som enkeltdose	1 dag (enkeltdose)
Inhalasjonsanthrax posteksponeringsprofylakse og kurativ behandling for personer som kan behandles oralt når det er klinisk formålstjenlig. Medisineringsen bør begynne så raskt som mulig etter mistenkt eller bekreftet eksponering.	500 mg 2 ganger daglig	60 dager fra bekreftet eksponering for <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrisk populasjon

Indikasjoner	Døgndose i mg	Total behandlingstid (inkludert en eventuell initial parenteral behandling med ciprofloksacin)
Cystisk fibrose	20 mg/kg kroppsvekt 2 ganger daglig med maksimalt 750 mg pr dose	10 til 14 dager
Komplisert urinveisinfeksjon og pyelonefritt	10 mg/kg 2 ganger daglig til 20 mg/kg kroppsvekt 2 ganger daglig med maksimalt 750 mg pr dose	10 til 21 dager
Inhalasjonsanthrax posteksponeringsprofylakse og kurativ	10 mg/kg kroppsvekt 2 ganger daglig til 15	60 dager fra bekreftet eksponering for <i>Bacillus</i>

behandling for personer som kan behandles oralt når det er klinisk formålstjenlig. Medisineringen bør starte så raskt som mulig etter mistenkt eller bekreftet eksponering.	mg/kg kroppsvekt 2 ganger daglig med maksimalt 500 mg pr dose	<i>anthracis</i>
Andre alvorlige infeksjoner	20 mg/kg kroppsvekt 2 ganger daglig med maksimalt 750 mg pr dose	Avhengig av type infeksjon

Eldre pasienter

Eldre pasienter bør gis en dose valgt ut fra sykdommens alvorlighet og pasientens kreatininclearance.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Anbefalt start- og vedlikeholdsdose for pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Kreatininclearance [ml/minutt/1,73 m²]	Serumkreatinin [mmol/l]	Oral dose [mg]
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30 – 60	124 til 168	250 – 500 mg hver 12. time
<30	> 169	250 – 500 mg hver 24. time
Pasienter i hemodialyse	> 169	250 – 500 mg hver 24. time (etter dialyse)
Pasienter i peritonealdialyse	> 169	250 – 500 mg hver 24. time

Dosejustering er ikke påkrevet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Dosering hos barn med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges uten å tygges sammen med væske. De kan tas uavhengig av måltid. Hvis de tas på tom mage vil virkestoffet absorberes raskere. Ciprofloksacin bør ikke tas sammen med melkeprodukter (f.eks. melk, yoghurt), mineralanrikt fruktjuice (som appelsinjuice tilsatt kalsium) (se pkt. 4.5).

I alvorlige tilfeller, eller hvis pasienten ikke er i stand til å svelge tabletter (f.eks. pasienter på enteral ernæring), anbefales intravenøs behandling med ciprofloksacin inntil overgang til oral behandling er mulig.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ciprofloksacin, andre kinoloner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Samtidig behandling med ciprofloksacin og tizanidin (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av ciprofloksacin skal unngås hos pasienter som tidligere har fått alvorlige bivirkninger ved bruk av legemidler som inneholder kinoloner eller fluorokinoloner (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med ciprofloksacin skal bare startes opp når det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter og etter grundig vurdering av nytte/risiko (se også pkt. 4.3).

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker forskjellige, noen ganger flere, kroppsfunksjoner (muskler og skjelett, nervesystemet, psykisk tilstand og sanseorganer) er rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner, uavhengig av alder og allerede eksisterende risikofaktorer. Ciprofloksacin skal seponeres umiddelbart ved de første tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger, og pasienter skal oppfordres til å kontakte forskrivende lege for råd.

Alvorlige infeksjoner og blandingsinfeksjoner med Gram-positive og anaerobe patogener

Monoterapi med ciprofloksacin er ikke egnet for behandling av alvorlige infeksjoner og infeksjoner som kan skyldes Gram-positive eller anaerobe patogener. Ved slike infeksjoner skal ciprofloksacin gis sammen med andre passende antibakterielle midler.

Streptokokkinfeksjoner (inkludert *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin anbefales ikke ved behandling av streptokokkinfeksjoner på grunn av utilstrekkelig effekt.

Infeksjoner i genitalia

Gonokokkuretritt, cervisitt, epididymo-orchitt og inflammatoriske forandringer i bekkenet kan være forårsaket av isolerte, fluorokinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloksacin bør derfor kun gis til behandling av gonokokkuretritt eller cervisitt dersom ciprofloksacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan utelukkes.

Ciprofloksacin bør gis sammen med et annet egnet antibiotikum (f.eks. cefalosporin), med mindre ciprofloksacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan utelukkes. Dersom klinisk bedring ikke oppnås etter 3 dagers behandling bør behandlingen revurderes.

Infeksjoner i nyre- og urinveier

Resistens overfor fluorokinoloner hos *Escherichia coli*, det mest vanlige patogenet ved infeksjoner i nyre- og urinveier, varierer innenfor EU. Forskrivere bør ta hensyn til lokal prevalens av resistens overfor fluorokinoloner hos *Escherichia coli*.

En enkeltdose med ciprofloksacin, som kan brukes ved ukomplisert cystitt hos premenopausale kvinner, er forventet å gi lavere effekt enn lengre behandlingsvarighet. Det er derfor enda viktigere å ta dette i betraktning med hensyn til økt resistensnivå hos *Escherichia coli* overfor kinoloner.

Intraabdominale infeksjoner

Det er begrenset med data fra ciprofloksacinbehandling av postkirurgiske intraabdominale infeksjoner.

Turistdiaré

Ved valg av ciprofloksacin bør hensyn tas til informasjon om resistens mot ciprofloksacin hos relevante patogener i det landet som har vært besøkt.

Infeksjoner i skjelett og ledd

Ciprofloksacin bør brukes i kombinasjon med andre antibiotika avhengig av resultatene av mikrobiologisk dokumentasjon.

Inhalasjonsanthrax

Bruk hos menneske baseres på *in vitro*-data for følsomhet og data fra dyreforsøk sammen med begrensede humane data. Behandlende lege bør henvise til nasjonal og/eller internasjonal konsensusdokumentasjon for behandling av anthrax.

Pediatrisk populasjon

Bruk av ciprofloksacin hos barn og ungdom bør følge tilgjengelige offisielle retningslinjer. Behandling med ciprofloksacin skal bare initieres av lege med erfaring i behandling av cystisk fibrose og/eller alvorlige infeksjoner hos barn og ungdom.

Ciprofloksacin kan forårsake skader i vekt bærende ledd hos dyr i utvikling. Sikkerhetsdata fra en randomisert dobbeltblind studie der ciprofloksacin ble gitt til barn (ciprofloksacin: n=335, gjennomsnittlig alder = 6,3 år, sammenligningspreparat n=349, gjennomsnittlig alder 6,2 år, aldersfordeling 1 til 17 år) viste at forekomsten av mistenkt legemiddelrelatert artropati (funnet ved leddrelaterte kliniske tegn og symptomer) etter behandlingsdag 42 var 7,2 % og 4,6 %. Tilsvarende var forekomsten av legemiddelrelatert artropati ved 1 års oppfølging 9,0 % og 5,7 %. Økningen i mistenkt legemiddelrelatert artropati over tid var ikke signifikant forskjellig i gruppene. Behandling bør kun initieres etter en nøye vurdering av nytte/risiko, på grunn av risikoen for bivirkninger relatert til ledd og/eller omliggende vev (se pkt. 4.8).

Bronkopulmonaleinfeksjoner ved cystisk fibrose

Barn og ungdom i alderen 5-17 år har vært inkludert i kliniske studier. Kun begrenset erfaring er tilgjengelig fra behandling av barn mellom 1 og 5 år.

Kompliserte urinveisinfeksjoner og pyelonefritt

Behandling med ciprofloksacin ved urinveisinfeksjoner bør vurderes når annen behandling ikke kan benyttes, og bør baseres på mikrobiologisk dokumentasjon. Kliniske studier har inkludert barn og ungdom i alderen 1-17 år.

Andre alvorlige infeksjoner

Ved andre alvorlige infeksjoner i henhold til offisielle retningslinjer, etter nøye vurdering av nytte/risiko når annen behandling ikke kan brukes, eller etter mislykket konvensjonell behandling, og når mikrobiologisk dokumentasjon rettferdiggjør bruk av ciprofloksacin. Bruk av ciprofloksacin ved spesifikke alvorlige infeksjoner annet enn de ovennevnte, er ikke vurdert i kliniske studier og klinisk erfaring er begrenset. Følgelig skal forsiktighet utvises ved behandling hos disse pasientene.

Overfølsomhet

Overfølsomhet og allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktoide reaksjoner, kan forekomme etter enkeltdose (se pkt. 4.8), og kan være livstruende. Dersom slike reaksjoner opptrer skal ciprofloksacin seponeres og medisinsk behandling er påkrevet.

Muskel-skjelettsystemet

Ciprofloksacin bør generelt ikke brukes hos pasienter med tidligere seneskade eller seneskade relatert til behandling med kinoloner. Etter mikrobiologisk dokumentasjon av forårsakende mikroorganisme og vurdering av nytte/risiko, kan ciprofloksacin i svært sjeldne tilfeller forskrives til disse pasientene for behandling av spesielle alvorlige infeksjoner, spesielt i tilfeller med mislykket standardbehandling eller bakterieresistens og når mikrobiologiske data rettferdiggjør bruk av ciprofloksacin.

Ciprofloksacin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis, da symptomene kan forverres (se pkt. 4.8).

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillessenen), noen ganger bilateral, kan forekomme så tidlig som de første 48 timer etter behandlingsstart med kinoloner og fluorokinoloner. Det er også rapportert flere måneder etter at behandlingen er seponert. Risikoen for tendinitt og

seneruptur er større hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon og pasienter som behandles samtidig med kortikosteroider. Samtidig bruk av kortikosteroider bør derfor unngås.

Ved første tegn på tendinitt (f.eks. smertefull hevelse, betennelse) bør behandlingen med ciprofloksacin seponeres og alternativ behandling vurderes. Berørt(e) ekstremitet(er) skal behandles hensiktsmessig (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider bør ikke brukes hvis det oppstår symptomer på tendinopati.

Fotosensitivitet

Ciprofloksacin har forårsaket lysømfintlighetsreaksjoner. Pasienter på ciprofloksacin bør rådes til å unngå sterkt sollys og UV-lys under behandlingen (se pkt. 4.8).

Øyesykdommer

Dersom synet blir svekket eller pasienten opplever andre effekter på øynene, bør en øyespesialist kontaktes øyeblikkelig.

Sentralnervesystemet

Kinoloner er kjent for å trigge krampeanfall eller senke krampeterskelen. Tilfeller av status epileptikus er rapportert. Ciprofloksacin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med CNS-sykdom som disponerer for krampeanfall. Ved krampeanfall skal ciprofloksacin seponeres (se pkt. 4.8). Psykotiske reaksjoner kan opptre allerede etter første dose. I sjeldne tilfeller kan depresjon eller psykose utvikles til selvskadende adferd. I slike tilfeller skal ciprofloksacin seponeres.

Perifer nevropati

Det er rapportert om tilfeller av sensorisk eller sensorimotorisk polyneuropati som resulterer i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner. For å unngå utvikling av en potensielt irreversibel tilstand, bør pasienter som behandles med ciprofloksacin rådes til å informere legen sin før de fortsetter behandlingen dersom det oppstår symptomer på nevropati, f.eks. smerter, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet (se pkt. 4.8).

Hjertesykdommer

Forsiktighet bør utvises når fluorokinoloner, inkludert ciprofloksacin, brukes av pasienter med kjente risikofaktorer for forlenget QT-intervall, f.eks.:

- medfødt langt QT-syndrom
- samtidig bruk av andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- ukorrigert elektrolyttforstyrrelse (f.eks. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjertesykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt, bradykardi)

Eldre pasienter og kvinner kan være mer følsomme overfor legemidler som gir QT-forlengelse. Forsiktighet skal derfor utvises ved bruk av fluorokinoloner, inkludert ciprofloksacin hos disse pasientgruppene.

Se pkt. 4.2 "Eldre", pkt. 4.5, 4.8 og 4.9.

Aortaaneurisme og –disseksjon, og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt.

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon etter bruk av fluorokinoloner, særlig hos eldre, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon. Det er rapportert tilfeller av aortaaneurisme og –disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Fluorokinoloner bør derfor kun brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, og etter vurdering av

andre behandlingsmetoder hos pasienter med aneurisme eller medfødt hjerteklaffsykdom i familieanamnesen eller hos pasienter som har aortaaneurisme og/eller -disseksjon eller hjerteklaffsykdom, eller andre risikofaktorer som predisponerer

- for både aortaaneurisme og -disseksjon og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Behçets syndrom, hypertensjon, reumatoid artritt), eller i tillegg
- for aortaaneurisme og -disseksjon (f.eks. karsykdommer som Takayasu arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose, eller Sjögrens syndrom), eller i tillegg
- for hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f. eks. infeksøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og -disseksjon, og rift av denne, kan også være økt hos pasienter som samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselige abdominal-, bryst- eller ryggsmarter, bør pasientene rådes til å kontakte legevaktt umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp dersom de opplever akutt dyspné, nylig oppstått hjertebank eller utvikling av ødem i abdomen eller underekstremiteter.

Blodsukkerforstyrrelser

Som for andre kinoloner er forstyrrelser i blodglukose, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi, rapportert (se pkt. 4.8), og vanligvis ses dette hos diabetespasienter som får samtidig behandling med et oralt blodsukkersenkende legemiddel (f.eks. glibenklamid) eller med insulin. Det er rapportert tilfeller av hypoglykemisk koma. Nøye overvåking av blodglukose er anbefalt for pasienter med diabetes.

Magetarmsystemet

Forekomst av alvorlig og vedvarende diaré under eller etter behandling (inkludert flere uker etter behandling) kan indikere antibiotikarelatert kolitt (livstruende med mulig fatal utgang), som krever umiddelbar behandling (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør ciprofloksacin seponeres omgående og en passende behandling initieres. Medikamenter som hemmer peristaltikken er kontraindisert i slike situasjoner.

Nyre og urinveier

Krystalluri er rapportert i tilknytning til ciprofloksacin (se pkt. 4.8). Pasienter på ciprofloksacin bør være godt hydrert og sterk alkalisering av urin bør unngås.

Nedsatt nyrefunksjon

Siden ciprofloksacin i stor grad utskilles uforandret via nyrene, er dosejustering nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som beskrevet i pkt. 4.2 for å unngå økning av bivirkninger på grunn av opphopning av ciprofloksacin.

Lever og galleveier

Tilfeller av levernekrose og livstruende leversvikt er rapportert med ciprofloksacin (se pkt. 4.8). Ved tegn eller symptomer på leversykdom (slik som anoreksi, gulsott, mørk urin, pruritus eller abdominal ømhet), bør behandlingen avbrytes.

Glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel

Hemolytiske reaksjoner er rapportert med ciprofloksacin hos pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel. Ciprofloksacin bør derfor unngås hos disse pasientene med mindre mulig nytte vurderes å overstige mulig risiko. I så tilfelle bør mulig opptreden av hemolyse overvåkes.

Resistens

Under eller etter behandling med ciprofloksacin kan bakterier som viser resistens mot ciprofloksacin isoleres, med eller uten en tydelig klinisk superinfeksjon. Spesielt ved langvarig behandling eller ved behandling av nosokomiale infeksjoner og/eller infeksjoner som skyldes stammer av *Staphylococcus* og *Pseudomonas* finnes en risiko for å selektere ciprofloksacinresistente bakterier.

Cytokrom P450

Ciprofloksacin hemmer CYP1A2 og forårsaker derved en økning i serumkonsentrasjon av samtidig administrerte substanser som metaboliseres via dette systemet (f.eks. teofyllin, olanzapin, klozapin, ropinirol, tiazidin, duloksetin, agomelatin). Samtidig administrering av ciprofloksacin og tizanidin er kontraindisert. Pasienter som tar disse substansene samtidig med ciprofloksacin skal følges nøye opp med hensyn til tegn på overdosering, og bestemmelse av serumkonsentrasjon (f.eks. teofyllin) kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Metotreksat

Samtidig bruk av ciprofloksacin og metotreksat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Interaksjoner med laboratorieprøver

Ciprofloksacins *in vitro*-aktivitet overfor *Mycobacterium tuberculosis* kan gi falske negative bakteriologiske resultat i prøver fra pasienter som står på ciprofloksacin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på ciprofloksacin:

Andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet

I likhet med andre fluorokinoloner, bør ciprofloksacin brukes med forsiktighet av pasienter som bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se pkt. 4.4).

Agomelatin

I kliniske studier ble det vist at fluvoksamin, en sterk hemmer av isoenzym CYP450 1A2, hemmer metabolismen av agomelatin betydelig og gir en 60 ganger økning i eksponering av agomelatin. Selv om kliniske data ikke er tilgjengelig vedrørende en mulig interaksjon med ciprofloksacin, en moderat hemmer av CYP450 1A2, kan en tilsvarende effekt forventes ved samtidig administrering (se "Cytokrom P450" i pkt. 4.4).

Zolpidem

Samtidig administrering av ciprofloksacin kan øke blodkonsentrasjonen av zolpidem. Samtidig bruk anbefales ikke.

Dannelse av chelatkompleks

Samtidig administrering av ciprofloksacin (oral) og preparater med flerverdige kationer og mineraltilskudd (f.eks. kalsium, magnesium, aluminium, jern), fosfatbindende polymerer (f.eks. sevelamer), sukralfat, antacida eller sterkt bufrede preparater (f.eks. didanosintabletter) med innhold av magnesium, aluminium eller kalsium nedsetter absorpsjonen av ciprofloksacin. Ciprofloksacin skal derfor tas enten 1-2 timer før, eller minst 4 timer etter slike preparater. Denne begrensningen gjelder ikke antacida tilhørende klassen H₂-reseptorblokkere.

Mat og melkeprodukter

Kalsiumholdig mat som en del av et måltid påvirker ikke absorpsjonen i noen vesentlig grad. Derimot skal samtidig administrering av bare melkeprodukter eller mineralanrikede drikker (f.eks. melk, yoghurt, appelsinjuice tilsatt kalsium) og ciprofloksacin unngås fordi absorpsjonen av ciprofloksacin blir redusert.

Probenecid

Probenecid påvirker nyresekresjonen av ciprofloksacin. Samtidig administrering av probenecid og ciprofloksacin øker plasmakonsentrasjon av ciprofloksacin.

Metoklopramid

Metoklopramid framskynder absorpsjonen av ciprofloksacin (oral) som resulterer i kortere tid til maksimale plasmakonsentrasjoner. Det ble ikke sett noen effekt på biotilgjengeligheten for ciprofloksacin.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloksacin og legemidler som inneholder omeprazol fører til en svak reduksjon av C_{max} og AUC for ciprofloksacin.

Effekter av ciprofloksacin på andre legemidler:

Tizanidin

Tizanidin skal ikke gis samtidig med ciprofloksacin (se pkt. 4.3). I en klinisk studie med friske individer ble det sett en økning i serumkonsentrasjonen av tizanidin (7 ganger økning i C_{max}, spredning 4-21, og 10 ganger økning av AUC, spredning 6-24) ved samtidig administrering med ciprofloksacin. Økte serumkonsentrasjoner av tizanidin forsterket den blodtrykkssenkende og sedative effekten.

Metotreksat

Nyretubulær transport av metotreksat kan hemmes ved samtidig administrering av ciprofloksacin, hvilket kan medføre økte plasmanivåer av metotreksat og økt risiko for metotreksatrelaterte toksiske reaksjoner. Samtidig bruk anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloksacin og teofyllin kan gi uønsket økning i serumkonsentrasjonen av teofyllin. Dette kan føre til teofyllinutløste bivirkninger som i sjeldne tilfeller kan bli livstruende eller fatale. Ved kombinasjon skal teofyllinkonsentrasjonene kontrolleres og teofyllindosen reduseres til et passende nivå (se pkt. 4.4).

Andre xantinderivater

Ved samtidig administrering av ciprofloksacin og koffein eller pentoksifyllin (oksypentifyllin) er det rapportert økte konsentrasjoner av disse xantinene.

Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloksacin og fenytoin kan resultere i økt eller redusert serumnivå av fenytoin slik at kontroll av legemiddelnivået anbefales.

Ciklosporin

Det ble observert en forbigående økning i konsentrasjonen av serumkreatinin da ciprofloksacin og legemidler som inneholder ciklosporin ble administrert samtidig. Det er derfor nødvendig at konsentrasjonen av serumkreatinin kontrolleres hyppig (to ganger i uken) hos disse pasientene.

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloksacin med en vitamin K-antagonist kan forsterke antikoagulasjonseffektene. Et stort antall tilfeller viser økning i oral antikoagulasjonsaktivitet hos pasienter på antibiotika, inkludert fluorokinoloner. Risikoen kan variere med underliggende infeksjon, alder og allmenntilstand, slik at fluorokinolons medvirkning til økning i INR (international normalised ratio) er vanskelig å bedømme. Hyppig monitorering av INR anbefales under og kort etter samtidig administrering av ciprofloksacin og en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Glibenklamid

Samtidig administrering av ciprofloksacin og legemidler som inneholder glibenklamid kan i spesielle tilfeller intensivere virkningen av glibenklamid (hypoglykemi).

Duloksetin

Det er vist i kliniske studier at samtidig bruk av duloksetin med sterke CYP450 1A2-isozyminhemmere som fluvoksamin kan føre til en økning av AUC og C_{max} for duloksetin. Selv om ingen kliniske data

er tilgjengelig for en mulig interaksjon med ciprofloksacin, kan det forventes tilsvarende effekter ved samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Ropinirol

Det er vist i en klinisk studie at samtidig bruk av ropinirol og ciprofloksacin, en moderat hemmer av CYP450 1A2-isozym resulterer i en økning av AUC og C_{max} for ropinirol med henholdsvis 60 % og 84 %. Monitorering av ropinirolrelaterte bivirkninger og passende justering av ropiniroldosen anbefales under og kort etter samtidig administrering med ciprofloksacin (se pkt. 4.4).

Lidokain

Det er vist at samtidig bruk av legemidler som inneholder lidokain med ciprofloksacin, en moderat CYP 450 1A2-isozymhemmer, reduserer clearance for intravenøs lidokain med 22 % hos friske individer. Selv om lidokainbehandlingen ble tolerert godt, kan en mulig interaksjon med ciprofloksacin assosiert med bivirkninger forekomme ved samtidig administrering.

Klozapin

Etter samtidig administrering av 250 mg ciprofloksacin og klozapin i 7 dager, ble serumkonsentrasjonen til klozapin og N-desmetylklozapin økt med henholdsvis 29 % og 31 %. Klinisk overvåking og passende justering av klozapindosen under og kort etter samtidig administrering med ciprofloksacin anbefales (se pkt. 4.4).

Sildenafil

C_{max} og AUC for sildenafil hos friske individer økte til ca. det dobbelte etter en oral dose på 50 mg gitt samtidig med 500 mg ciprofloksacin. Forsiktighet bør derfor utvises ved forskrivning av ciprofloksacin samtidig med sildenafil, og risiko og fordeler tas i betraktning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tilgjengelige data fra administrering av ciprofloksacin til gravide kvinner indikerer ingen misdannelser eller feto/neonatal toksisitet av ciprofloksacin. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksikologi. Hos juvenile og prenatale dyr som er eksponert for kinoloner er det sett effekt på brusk under utvikling, og det kan derfor ikke utelukkes at legemidlet kan skade leddbrusk i humane organismer/foster i utvikling (se pkt. 5.3). Som en sikkerhetsforanstaltning bør bruk av ciprofloksacin under graviditet unngås.

Amming

Ciprofloksacin utskilles i morsmelk. På grunn av mulig risiko for leddskade bør ciprofloksacin ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av nevrologiske effekter kan ciprofloksacin påvirke reaksjonstiden. Dermed kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner bli påvirket.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er kvalme og diaré.

Bivirkninger fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av ciprofloksacin (oral, intravenøs og sekvensiell behandling) sortert etter frekvensgruppering er listet under. Frekvensanalysen tar hensyn til data fra både oral og intravenøs administrering av ciprofloksacin.

Organsystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Mykotiske super-infeksjoner			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili	Leukopeni Anemi Nøytropeni Leukocytose Trombocytopeni Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytose Pancytopeni (livstruende) Benmargs-hemming (livstruende)	
Forstyrrelser i immun-systemet			Allergisk reaksjon Allergisk ødem / angioødem	Anafylaktisk reaksjon Anafylaktisk sjokk (livstruende)(se pkt. 4.4) Reaksjon liknende serumsyke	
Endokrine sykdommer					Syndrom med uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperglykemi Hypoglykemi (se pkt. 4.4)		Hypoglykemi sk koma (se pkt. 4.4)
Psykiatriske lidelser*		Psykomotorisk, hyperaktivitet / uro	Forvirring og desorientering	Psykotisk reaksjon (som potensielt	Mani, hypomani

Organsystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
			Engstelse Unormale drømmer Depresjon (som potensielt kulminerer i selvmordstanker eller selvmordsforsøk og gjennomført selvmord) (se pkt. 4.4) Hallusinasjoner	kulminerer i selvmordstanker eller selvmordsforsøk og gjennomført selvmord) (se pkt. 4.4)	
Nevrologiske sykdommer*		Hodepine Svimmelhet Søvnforstyrrelser Smaksforstyrrelser	Par- og dysestesi Hypestesi Tremor Kramper (inkl. status epilepticus, se pkt. 4.4) Vertigo	Migrene Koordinasjonsforstyrrelser Ustø gange Endret luktesans Hyperestesi Intrakraniell hypertensjon og idiopatisk intrakraniell hypertensjon	Perifer nevropati og polynevropati (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer*			Synsforstyrrelser (f.eks. dobbeltsyn)	Forvrengt fargesyn	
Sykdommer i øre og labyrint*			Tinnitus Tap av hørsel / Nedsatt hørsel		
Hjertesykdommer**			Takykardi		Ventrikkel arytmi og torsades de pointes (først

Organsystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
					og fremst rapportert i pasienter med risikofaktorer for QT-forlengelse), QT-forlengelse i EKG (se pkt. 4.4 og 4.9)
Kar-sykdommer**			Vasodilatasjon Hypotensjon Besvimelse	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum			Dyspné (inkl. astmatisk tilstand)		
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme Diaré	Oppkast Gastrointestinale og abdominale smerter Dyspepsi Flatulens	Antibiotikarelatert kolitt (svært sjelden med mulig dødelig utgang) (se pkt. 4.4)	Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede transaminaser Forhøyet bilirubin	Nedsatt leverfunksjon Kolestatisk ikterus Hepatitt	Levernekrose (i svært sjeldne tilfeller utvikling til livstruende leversvikt) (se pkt. 4.4)	

Organsystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Hud og underhudssykdommer		Utslett Pruritus Urticaria	Fotosensitivitetsreaksjoner (se pkt. 4.4) Uspesifikke blemmer	Peteknier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnsons syndrom (potensielt livstruende) Toksisk epidermal nekrolyse (potensielt livstruende)	Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*		Muskel-og skjelettsmerter (f.eks. smerte i ekstremiteter, ryggsmerte, brystsmerte) Artralgi	Myalgi Artritt Økt muskeltonus og kramper	Muskelsvakheter Tendinitt Seneruptur (hovedsakelig akillesruptur) (se pkt. 4.4) Forverring av symptomer ved myasthenia gravis (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i nyre og urinveiene		Nedsatt nyrefunksjon	Nyresvikt Hematuri Krystalluri (se pkt. 4.4) Tubulointerstitiell nefritt		

Organsystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet *		Asteni Feber	Ødem Svetteing (hyperhidrose)		
Under-søkelser		Forhøyet alkalisk fosfatase i blod	Unormale protrombin-nivåer Økt amylase		Økt INR (International Normalised Ratio) (hos pasienter som behandles med vitamin K-antagonister)

* Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger er rapportert i tilknytning til bruk av kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av allerede eksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene påvirker ulike, noen ganger flere, organklasser og sanser (inkludert bivirkninger som tendinit, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, vanskeligheter med å gå, nevropatier assosiert med parestesi og neuralgi, fatigue, psykiatriske symptomer (inkludert søvnforstyrrelser, angst, panikkanfall, depresjon og selvmordstanker), nedsatt hukommelse og konsentrasjon, og nedsatt hørsel, syn, smaksans og luktesans).

** Tilfeller av aortaaneurisme og –disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon Insidensen av artropati, som nevnt over, baseres på data fra studier hos voksne. Hos barn er artropati rapportert som vanlig forekommende (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

En overdose på 12 g er rapportert å gi milde symptomer på toksisitet. En akutt overdose på 16 g er rapportert å føre til akutt nyresvikt.

Symptomer på overdosering består i svimmelhet, tremor, hodepine, tretthet, kramper, hallusinasjoner, forvirring, abdominalt ubehag, nedsatt nyre- og leverfunksjon så vel som krystalluri og hematuri. Reversibel nyretoksitet er rapportert.

Utover vanlige strakstiltak, f.eks. ventrikkeltømming etterfulgt av aktivt kull, anbefales kontroll av nyrefunksjon, inkludert pH i urin og surgjøring av urin, hvis nødvendig, for å unngå krystalluri. Syrenøytraliserende midler som inneholder kalsium eller magnesium kan teoretisk redusere absorpsjonen av ciprofloksacin ved overdoser. Pasientene bør holdes godt hydrert. Kun små mengder ciprofloksacin (<10 %) kan fjernes ved hjelp av hemodialyse eller peritonealdialyse.

Symptomatisk behandling ved overdose bør igangsettes. EKG-monitorering bør foretas grunnet mulighet for forlengelse av QT-intervallet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielt middel, fluorokinoloner, ATC-kode: J01M A02

Virkningsmekanisme:

Som et fluorokinolonantibiotikum gir ciprofloksacin baktericid effekt gjennom hemming av både type II-topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV, hvilket behøves for bakteriell DNA-replikasjon, transkripsjon, reparasjon og rekombinasjon.

PK/PD-forhold:

Effekt avhenger i hovedsak av forholdet mellom maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) og minste hemmende konsentrasjon (MIC) av ciprofloksacin for bakterielle patogener og forholdet mellom arealet under kurven (AUC) og MIC.

Resistensmekanisme:

In vitro-studier har vist at resistens mot ciprofloksacin kan utvikles i en trinnvis prosess ved "target site" mutasjoner i både DNA-gyrase og topoisomerase IV. Graden av kryssresistens mellom ciprofloksacin og andre fluorokinoloner er varierende. Enkle mutasjoner behøver imidlertid ikke resultere i klinisk resistens, mens flere mutasjoner oftest resulterer i klinisk resistens mot mange eller alle virkestoff innen gruppen. Resistensmekanismer som impermeabilitet og/eller utpumping av virkestoff kan ha ulik effekt på følsomheten for fluorokinoloner, avhengig av fysiokjemiske egenskaper hos ulike virkestoff innen gruppen og affiniteten til transportsystemene hos hvert virkestoff. Alle *in vitro* resistensmekanismer er ofte sett i kliniske isolater. Resistensmekanismer som inaktiverer andre antibiotika som permeabilitetsbarriere (vanlig hos *Pseudomonas aeruginosa*) og utpumpingsmekanismer kan påvirke følsomheten for ciprofloksacin. Plasmidmediert resistens kodet via *qnr*-gener er rapportert.

Brytningspunkter ved følsomhetstesting

MIC (minimum hemmende konsentrasjon) fortolkningskriterier for følsomhetstesting er fastsatt av Den europeiske komité for antimikrobiell følsomhetstesting (EUCAST) for ciprofloksacin og er oppført her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Forekomst av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistenssituasjonen er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om

nødvendig bør ekspertråd innhentes når den lokale forekomsten av resistens er slik at det kan stilles spørsmål ved nytten av legemidlet ved visse infeksjoner.

Inndeling av relevante arter etter følsomhet for ciprofloksacin (for stammer av *Streptococcus*, se pkt. 4.4)

Vanligvis følsomme arter
Aerobe Gram-positive mikroorganismer <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobe Gram-negative mikroorganismer <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>
Anaerobe mikroorganismer <i>Mobiluncus</i>
Andre mikroorganismer <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
Arter der ervervet resistens kan være et problem

Aerobe Gram-positive mikroorganismer

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. (3)

Aerobe Gram-negative mikroorganismer

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺*

Campylobacter spp.⁺*

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaerobe mikroorganismer

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acne

Organismer med nedarvet resistens

Aerobe Gram-positive mikroorganismer

<i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobe Gram-negative mikroorganismer <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe mikroorganismer Bortsett fra de listet over
Andre mikroorganismer <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
*Klinisk effekt er vist for følsomme kolonier ved godkjente kliniske indikasjoner. +Resistensgrad > 50 % i ett eller flere EU-land (\$):Naturlig intermediær følsomhet i fravær av ervervet resistensmekanisme (1):Studier er utført med infeksjoner i forsøksdyr på grunn av inhalasjon av <i>Bacillus anthracis</i> sporer. Disse studiene viste at oppstart av antibiotikabehandling tidlig etter eksponering hindrer sykdomsutbrudd hvis behandlingen tilpasses slik at antall sporer i organismen reduseres til et nivå under infeksjons dose. Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data vedrørende ciprofloksacins effekt ved behandling av anthrax hos mennesker. Anbefalt bruk hos mennesker baseres hovedsakelig på <i>in vitro</i> følsomhet og dyreforsøk, sammen med begrensede humane data. To måneders behandlingsvarighet hos voksne med oral ciprofloksacin gitt i følgende dose, 500 mg 2 ganger daglig, anses imidlertid effektivt til forebygging av anthraxinfeksjon hos mennesker. Behandlende lege henvises til nasjonale og/eller internasjonale konsensusdokumenter for behandling av anthrax. (2):Meticillinresistente <i>S. aureus</i> uttrykker meget hyppig kryssresistens mot fluorokinoloner. Graden av meticillinresistens er ca. 20 til 50 % hos alle stafylokokker, og er vanligvis høyere i nosokomiale isolater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av enkeltdoser på 250 mg, 500 mg og 750 mg som ciprofloksacintabletter, absorberes ciprofloksacin raskt og omfattende, hovedsakelig fra tynntarmen, og maksimal serumkonsentrasjon oppnås etter 1–2 timer.

Enkeltdoser på 100-750 mg ga en doseavhengig maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) mellom 0,56 og 3,7 mg/l. Serumkonsentrasjonen øker proporsjonalt med dosen inntil 1000 mg.

Absolutt biotilgjengelighet er ca. 70–80 %.

En 500 mg oral dose gitt hver 12. time er vist å gi et areal under serumkonsentrasjons- og -tidskurven (AUC) tilsvarende det som oppnås med en intravenøs infusjon på 400 mg ciprofloksacin gitt i løpet av 60 minutter hver 12. time.

Distribusjon

Proteinbindingen av ciprofloksacin er lav (20-30 %), og ciprofloksacin foreligger i plasma hovedsakelig i en ikke-ionisert form og har et stort distribusjonsvolum på 2–3 l/kg kroppsvekt ved "steady state". Ciprofloksacin når høye konsentrasjoner i mange vev som lunge (epitelvæske, alveolemakrofager, biopsivev), bihuler, betente lesjoner (kantaridin blemmevæske) samt i urogenitalsystemet (urin, prostata, endometrium) hvor totalkonsentrasjonene kan overskride plasmakonsentrasjonene.

Biotransformasjon

Lave konsentrasjoner av fire metabolitter er rapportert, identifisert som: desetylenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) og formylciprofloksacin (M 4). Metabolittene viser antimikrobiell aktivitet *in vitro*, men i lavere grad enn modersubstansen.

Ciprofloksacin er en moderat hemmer av CYP 450 1A2 isoenzymene.

Eliminasjon

Ciprofloksacin utskilles i stor grad uendret både via nyrene, og i mindre grad via feces. Halveringstiden i plasma hos personer med normal nyrefunksjon er ca. 4-7 timer.

Utskillelse av ciprofloksacin (% av dose)		
	Oral administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metabolitter (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Nyreclearance er 180-300 ml/kg/time og totalclearance er 480-600 ml/kg/time. Ciprofloksacin gjennomgår både glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon gir økt halveringstid for ciprofloksacin på inntil 12 timer.

Ciprofloksacinclearance utenom nyrene kan hovedsakelig tilskrives aktiv transintestinal sekresjon og metabolisme. 1 % av dosen utskilles via galle. Ciprofloksacin foreligger i høy konsentrasjon i galle.

Pediatrisk populasjon Farmakokinetiske data hos barn er begrenset.

I en studie med barn var C_{max} og AUC uavhengige av alder (over 1 år). Det ble ikke registrert vesentlig økning i C_{max} eller AUC ved gjentatt dosering (10 mg/kg tre ganger daglig).

Etter 1 times intravenøs infusjon av 10 mg/kg hos 10 barn med alvorlig sepsis var C_{max} 6,1 mg/l (4,6–8,3 mg/l) hos barn under 1 år og 7,2 mg/l (4,7–11,8 mg/l) hos barn mellom 1 og 5 år. AUC-

verdiene var 17,4 mg*time/l (11,8–32,0 mg*time/l) og 16,5 mg*time/l (11,0–23,8 mg*time/l) i de respektive aldersgruppene.

Disse verdiene er innenfor området rapportert hos voksne ved terapeutiske doser. Basert på populasjonanalyser vedrørende farmakokinetikk hos barn med ulike infeksjoner, er anslått gjennomsnittlig halveringstid hos barn ca. 4–5 timer, og biotilgjengeligheten av mikstur er 50–80 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkeltdoser, toksisitetstester ved gjentatt dosering, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

Som en rekke andre kinoloner er ciprofloksacin fototoksisk hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsnivåer. Det er vist en svak fotomutagen eller fotokarsinogen effekt av ciprofloksacin *in vitro* og i dyrestudier. Denne effekten var sammenlignbar med den hos andre gyrasehemmere.

Leddtolerabilitet:

Som rapportert for andre gyrasehemmere, forårsaker ciprofloksacin skade i store, vektbærende ledd hos dyr i utvikling. Graden av bruskskade varierer etter alder, art og dose, og skaden kan reduseres ved å avlaste leddene. Studier med ferdig utviklede dyr (rotter, hunder) ga ingen holdepunkter for bruskskader. I en studie med unge beaglehunder ga ciprofloksacin store leddforandringer etter to ukers behandling med terapeutiske doser, som fortsatt kunne ses etter 5 måneder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose
Makrogol 400
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning, PVC/Aluminium
Pakningsstørrelse:

250 mg: 10, 20, 100 enpac, 50 x 1 endose
500 mg: 10, 20, 100 enpac, 50 x 1 endose

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

250 mg: 01-5768
500 mg: 01-5769

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.05.2002
Dato for siste fornyelse: 24.05.2007

10. OPPDATERINGSDATO

08.04.2025