

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ciprofloxacin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ciprofloxacin Krka 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ciprofloxacin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 291,0 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 250 mg siprofloksasiinia.

Ciprofloxacin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 582,0 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 500 mg siprofloksasiinia.

Ciprofloxacin Krka 750 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 873,0 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 750 mg siprofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ciprofloxacin Krka 250 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Valkoisia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat toiselta puolelta sileitä ja toisella puolella on jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Ciprofloxacin Krka 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Valkoisia, ovaalin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat toiselta puolelta sileitä ja toisella puolella on jakouurre.
Tabletit voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Ciprofloxacin Krka 750 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Valkoisia, ovaalin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on kummallakin puolella jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Krka 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 lääkvalmisteiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot
 - keuhkohtaumataudin (COPD) akuutti pahenemisvaihe
Käyttöaiheessa keuhkohtaumataudin (COPD) akuutti pahenemisvaihe Ciprofloxacini Krka -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suosituilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
 - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
 - pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin, jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
 - komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus
Käyttöaiheessa komplisoitumaton akuutti virtsarakon tulehdus siprofloksasiinia tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suosituilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
 - akuutti pyelonefriitti
 - komplisoituneet virtsatietulehdukset
 - bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- Sukupuolielinten infektiot
 - Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti, kun aiheuttaja on siprofloksasiinille herkkä *Neisseria gonorrhoeae*
 - Lisäkives-kivestulehdus mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae*-bakteerin aiheuttamat tapaukset
 - Sisäsynnyntulehdus mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae*-bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Maha-suolikanavan infektiot (esim. turistiripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luuston ja nivelten infektiot
- *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden hoidossa, jos heillä on kuume, jonka epäillään johtuvan bakteeri-infektiosta.

Lapset ja nuoret

- *Pseudomonas aeruginosa*:n aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot 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 siprofloksasiiniannoksia 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 (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
	Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus	2 x 750 mg	28 vrk – 3 kk
Virtsatieinfektiot (katso kohta 4.4)	Komplisoitumaton akuutti kystiitti	2 x 250 mg – 2 x 500 mg	3 vrk
		Premenopausaalisilla naisilla voidaan käyttää 500 mg:n yksittäisannosta	
	Komplisoitunut kystiitti, akuutti pyelonefriitti	2 x 500 mg	7 vrk
	Komplisoitunut pyelonefriitti	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 10 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Bakteeriperäinen eturauhastulehdus	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	2–4 viikkoa (akuutti) – 4–6 viikkoa (krooninen)
Sukupuolielinten infektiot	Gonokokin aiheuttama uretriitti ja servisiitti kun aiheuttaja on siprofloksasiinille herkkä <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteeri	500 mg yksittäisannoksena	1 vrk (yksittäisannos)
	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus, mukaan lukien	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Vähintään 14 vrk

	herkän <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteerin aiheuttamat tapaukset		
--	--	--	--

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
Maha-suolikanavan infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella spp.</i> -bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, turistiripulin empirinen hoito	2 x 500 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerien 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 500 mg	3 vrk
	Lavantauti	2 x 500 mg	7 vrk
	Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2 x 500 mg – 2 x 750 mg	5–14 vrk
Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	7–14 vrk
Luuston ja nivelten infektiot		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	enint. 3 kk
Neutropeniaa sairastavat potilaat, joiden kuumeen epäillään johtuvan bakteerinfektiosta. Siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.		2 x 500 mg – 2 x 750 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa.
<i>Neisseria meningitidis</i> -bakteerin aiheuttamien invasiivisten infektioiden estohoito		500 mg yksittäisannoksena	1 vrk (yksittäisannos)
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 500 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu

Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti parenteraalinen hoito-ohjaus)
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 Bacillus anthracis -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	2 x 20 mg/painokilo, enimmäisannos 750 mg	Infektion tyyppin mukaan

Iäkkäät

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

Munuaisten 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)
Peritoneaaldialyysipotilaat	> 169	250–500 mg 24 tunnin välein

Maksan vajaatoiminta

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 tyhjiin vatsaan. Siprofloksasiini-tabletit voidaan ottaa maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia sisältävien aterioiden yhteydessä. Siprofloksasiini-tabletteja ei kuitenkaan saa annostella maitotuotteiden (esim. maidon tai jogurtin) tai kivennäisainelisiä sisältävien juomien (esim. appelsiinimehun, johon on lisätty kalsiumia) kanssa, jos näitä tuotteita tai juomia otetaan yksinään erillään aterioista. Ciprofloxacin-tabletit täytyy näin ollen annostella joko 1–2 tuntia ennen maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen, kun nämä tuotteet ja juomat otetaan yksinään erillään aterioista, kuten suositellaan kalsiumia sisältävien lääkkeiden käytöstä (ks. kohta 4.5 ”Ruoka ja maitotuotteet”).

Vaikeissa tapauksissa tai jos potilas ei kykene ottamaan tabletteja (esim. parenteraalista ravintoa saavat potilaat), suositellaan hoidon aloittamista laskimoon annettavalla siprofloksasiinilla kunnes voidaan siirtyä 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

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

Vaikeat infektiot sekä grampositiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiini ei sovellu vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten 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 sisäsynnytintulehdukset voivat olla fluorokinolonille resistentin *Neisseria gonorrhoeae*-isolaattien aiheuttamia. Tämän vuoksi siprofloksasiinia tulee käyttää gonokokin aiheuttaman uretriitin ja servisiitin hoidossa vain, jos on voitu sulkea pois siprofloksasiinille vastustuskykyinen *Neisseria gonorrhoeae*.

Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa tulisi siprofloksasiinin käyttöä harkita vain yhdessä toisen antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae*-bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

Virtsatieinfektiot

Escherichia coli (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinolonille vaihtelee Euroopan Unionin alueella. Lääkkeen määrääjiä neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia coli*n paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys.

Siprofloksasiinin kerta-annoksella, jota voidaan käyttää komplisoitumattomassa kystiitissä premenopausaalisille naisille, oletetaan olevan heikompi teho kuin pitkäkestoisemmalla hoidolla. Tämä on otettava huomioon etenkin koska *Escherichia coli* resistenssin kinoloneja vastaan 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 kaksoissokkotutkimuksen (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 virtsatietulehdukset 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 lääketieteellinen hoito aloitettava.

Pitkittyneet, toimintakykyä häiritsevät ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonien ja fluorokinolonien saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä 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. Siprofloksasiini-lääkeaineen 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 kinolonihoidon liittyviä jännesairauksia tai -oireita. Siprofloksasiinia voidaan kuitenkin määrätä erittäin harvinaisissa tapauksissa myös tällaisille potilaille tiettyjen vaikeiden infektioiden hoitoon vakiintuneen hoidon epäonnistuttua tai bakteeriresistenssin vuoksi, kun päätös perustuu sairauden aiheuttaneen organismin mikrobiologiseen tutkimukseen ja riski-hyötyarvioon, ja mikrobiologiset tulokset osoittavat siprofloksasiinin käytön perustelluksi.

Jännetulehduksista ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta (katso 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 siprofloksasiini-hoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoja 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 vanhemmilla ihmisillä 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 sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (ks. 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 sydänläppäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänläppäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneurysman tai dissekaation että sydänläppävuotoa/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcet'n tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti) tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskleroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänläppävuodon/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemillä 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 näkökyky heikkenee tai ilmaantuu muita silmäoireita, on heti otettava yhteys silmälääkäriin.

Valoyliherkkyys

Siprofloksasiiniin 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 siprofloksasiiniin tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskynnystä. Ei-kouristuksellista status epilepticusta 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 lihasheikkoutta. Siprofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

Psyykkiset häiriöt

Psyykkisiä 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).

Naiset ja iäkkäät potilaat voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät, 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 seurainta.

Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibioottikohtiin (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

Siprofloksasiini -hoidon 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 hemolyyttisiä 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.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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. didanosini-tabletteja), 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 siprofloksasiinivalmisteiden imeytymiseen (suun kautta). Kuitenkin siprofloksasiinin imeytyminen voi vähentyä, kun siprofloksasiinitabletit annostellaan samanaikaisesti maitotuotteiden tai kivennäisainepitoisten juomien (esim. maidon, jogurtin, kalsiumlisää sisältävän appelsiinimehun) kanssa yksinään erillään aterioista.

Maitotuotteiden ja kivennäisainelisiä sisältävien juomien ja siprofloksasiinin samanaikaista nauttimista yksinään erillään aterioista on näin ollen vältettävä. Siprofloksasiinitabletit täytyy ottaa joko 1–2 tuntia ennen maitotuotteita tai kivennäisainepitoisia juomia tai vähintään 4 tuntia niiden jälkeen, kun nämä tuotteet ja juomat otetaan yksinään erillään aterioista, kuten suositellaan kalsiumia sisältäville lääkkeille (ks. kohta 4.2).

Katso myös yllä oleva kappale ”Kelaatiokompleksin muodostuminen”.

Probenesidi

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

Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa (oraalisen) siprofloksasiinin imeytymistä. Siprofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tämän takia nopeammin. Tällä ei ole kuitenkaan havaittu olevan vaikutusta siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen.

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 potilailla 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 samanaikaisesti 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 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 ksantiinijohdannaisien pitoisuuden suurenemista seerumissa.

Fenytioini

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

Siklosporiini

Ohimenevää plasman kreatiniinipitoisuuden nousua on kuvattu siklosporiinin ja siprofloksasiinin yhteiskäytön aikana. Näillä potilailla plasman kreatiniinipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (kahdesti viikossa).

K-vitamiinin antagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistien samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa varfariinin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida profloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa suositellaan valvottavan tavallista useammin siprofloksasiinin ja K-vitamiinin antagonistin (kuten varfariinin, asenokumarolin, fenprokumonin tai fluindionin) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin ja vahvojen CYP450 1A2-isoentsyymien estäjien, kuten fluvoksamiinin, samanaikainen käyttö saattaa suurentaa duloksetiinin C_{max} - ja AUC-arvoa. Vaikka kliinistä tutkimustietoa mahdollisista yhteisvaikutuksista siprofloksasiinin kanssa ei ole, 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 ropinolin 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 samanaikainen lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) käyttö vähentää laskimoon annetun lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiinihoido 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-desmetyyliklotsapiinipitoisuus 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-arvo suurenevät noin kaksinkertaisesti, kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta 50 mg sildenafilia ja 500 mg siprofloksasiinia. Siksi varovaisuutta on noudatettava määrättäessä siprofloksasiinia samanaikaisesti sildenafilin kanssa huomioiden yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu että fluvoksamiini, joka on voimakas CYP450 1A2-isoentsyymien estäjä, johtaa 60-kertaiseen agomelatiinialtistukseen estämällä voimakkaasti agomelatiinin metaboliaa. Koska siprofloksasiini on kohtalainen CYP450 1A2-isoentsyymien estäjä, voi samanlaisia vaikutuksia ilmetä samanaikaisessa käytössä (katso ”Sytokromi P450” kohdassa 4.4).

Tsolpideemi

Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa voi nostaa tsolpideemin pitoisuutta veressä, yhteiskäyttöä 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 kypsymättömiin 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 koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja ripuli.

Ciprofloxacin Krka -hoidon (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 valmisteen tiedoista.

Elinjärjestelmä	Yleinen ≥1/100– <1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000– <1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000– <1/1 000	Hyvin harvinainen <1/10 000	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
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)	

				uhkaava) (ks.kohta 4.4) Seerumitaudin kaltainen reaktio	
Umpieritys- järjestelmä					Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Vähentynyt ruokahalu	Hyper- glykemia Hypoglykemi a (ks. kohta 4.4)		Hypoglykeemi- nen kooma (ks. kohta 4.4)
Psykkiset häiriöt*		Psyko- motorinen hyper- aktiivisuus/ levottomuus	Sekavuus ja desorientaati Ahdistus- reaktio Epänormaalit unet Depressio (joka voi johtaa itsemurha- ajatuksiin sekä itsemurha- yrityksiin ja itsemurhaan, ks. kohta 4.4) Hallusinaatio	Psykoottiset reaktiot (jotka voivat johtaa itsemurha- ajatuksiin sekä itsemurha- yrityksiin ja itsemurhaan, ks. kohta 4.4)	Mania, mukaan lukien hypomania
Hermosto*		Päänsärky Huimaus Unihäiriöt Makuaistin häiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Epileptiset kohtaukset (mukaan lukien epileptiset sarjakohtauk- set, ks. kohta 4.4) Huimaus	Migreeni Koordinaatio- häiriöt Kävelyhäiriö Hajuaistin häiriöt Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valesvain (pseudotumor cerebri)	Perifeerinen neuropatia, polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
Silmät*			Näköhäiriöt (esim. diplopia)	Värinäkö- häiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin*			Tinnitus Kuulon menetyk- s/heikentynyt kuulo		
Sydän**			Takykardia		Kammion rytmihäiriö ja kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu)

					lähinnä potilailla, joilla on pitkän QT-ajan riskitekijöitä) pidentynyt QT-aika EKG:ssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
Verisuonisto**			Vasodilataati Hypotensio Synkopee	Vaskuliitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja alavatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	Antibioottihoitoihin liittyvä koliitti (hyvin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava)(ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
Maksa ja sappi		Transaminaasiarvojen suurentuminen Bilirubiiniarvojen suurentuminen	Maksan vajaatoiminta Keltaisuus Hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoissa yksittäistapauksissa) (ks. kohta 4.4)	
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina Urtikaria	Valoherkkyys-reaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiät Erytema multiforme Erytema nodosum Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos*		Muskuloskeletaalin särky (esim.	Lihassärky Artriitti	Lihasheikkou Jännetulehdus	

		särky raajoissa, selässä, rintakipu) Artralgia	Lihaskänteyden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4) Myastenia gravis – oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatie		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta Hematuria Kristalluria (ks. kohta 4.4) Tubulointerstitiaalinen nefriitti		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*		Astenia Kuume	Edeema Hikoilu (hyperhidroosi)		
Tutkimukset		Veren fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (K-vitamiinin antagonistia saaneilla)

*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/läppäinsuffisienssia (ks. 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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 mahahuuhtelu ja lääkehiilen anto, lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaan nesteytyksestä on huolehdittava hyvin. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostustapauksissa.

Hemodialyysissa tai peritoneaaldialyysissa eliminoiduu 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: systeemiset bakteerilääkkeet, fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02

Vaikutustapa:

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

PK/PD-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 aktiivisille aineille.

Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista 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 effluksimeکانismit 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:

EUCAST-suositukset

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteriaceae</i>	H ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	H ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	H ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	H ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	H ≤ 1 mg/l	R > 1 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>	H ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Lajista riippumattomat raja-arvot*	H ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ *Staphylococcus spp.* - siprofloksasiinin raja-arvot liittyvät suurilla annoksilla annettavaan hoitoon.
* 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 herkkyydestä ei suositella.

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 lääkevalmisteen käyttökelpoisuuden joidenkin infektioyhteyksien hoidossa.

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

YLEENSÄ HERKÄT LAJIT
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</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>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 grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. * (2)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset 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 grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i>
<u>Muut mikro-organismit</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Kliininen teho on osoitettu herkilläisolaateilla 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 soveltuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisilliinille resistentti <i>S. aureus</i> ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys syys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Kerta-annosten 100–750 mg 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 annetulla 500 mg:n siprofloksasiiniansiannoksella saavutetun seerumipitoisuuden käyrän alle jäävä alue (AUC) vastaa 12 tunnin välein 60 minuutin aikana laskimoon annetun 400 mg:n annoksen arvoa.

Jakautuminen

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 (epiteelimesteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsatteissa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Neljä 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 sekä munuaisten kautta että 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 glomerulusuodatuksen 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 käytettävissä vain vähän.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa C_{\max} - ja AUC-arvot eivät olleet ikäsidonniaisia (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. Fotomutagenisuus-/fotokarsinogeenisuustiedot viittaavat siprofloksasiinin vähäiseen fotomutagenisuuteen 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 rasiitusta. 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

Tabletin ydin:

Kroskarmelloosinatrium
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K-25
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Propyleeniglykoli
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

A1/PVC-PVDC läpipainopakkaus

250 mg kalvopäällysteiset tabletit: Pahvirasia, jossa 10, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (1, 2, 3, tai 10 läpipainolevyä, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia).

500 mg kalvopäällysteiset tabletit: Pahvirasia, jossa 6, 10, 16, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (1 läpipainolevy, jossa 6 tablettia, 2 läpipainolevyä, joissa 8 tablettia, ja 1, 2, 3, tai 10 läpipainolevyä, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia).

750 mg kalvopäällysteiset tabletit: Pahvirasia, jossa 10, 12, 20, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia (2 läpipainolevyä, joissa 6 tablettia, ja 1, 2, 3, tai 10 läpipainolevyä, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia).

Sairaalapakkaus, jossa 50 kalvopäällysteistä tablettia (10 läpipainolevyä, joissa 5 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 22223

500 mg: 22224

750 mg: 22225

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.6.2008/13.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter
Ciprofloxacin Krka 750 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciprofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter:
1 filmdragerad tablett innehåller 291,0 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 250 mg ciprofloxacin.

Ciprofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter:
1 filmdragerad tablett innehåller 582,0 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 500 mg ciprofloxacin.

Ciprofloxacin Krka 750 mg filmdragerade tabletter:
1 filmdragerad tablett innehåller 873,0 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 750 mg ciprofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Ciprofloxacin Krka 250 mg filmdragerade tabletter:
Tabletterna är vita, runda, filmdragerade, släta på ena sidan, med en delskåra på andra sidan.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

Ciprofloxacin Krka 500 mg filmdragerade tabletter:
Tabletterna är vita, ovala, filmdragerade, släta på ena sidan, med en delskåra på andra sidan.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

Ciprofloxacin Krka 750 mg filmdragerade tabletter:
Tabletterna är vita, ovala, filmdragerade, med delskårer på båda sidor av tabletten.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Krka filmdragerade tabletter är indicerade för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1). Speciell hänsyn ska tas till tillgänglig information rörande resistens mot ciprofloxacin innan behandling påbörjas.

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

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier

- akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom
Vid akut exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Krka endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
- bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
- pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinusit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
 - okomplicerad akut cystit
Vid okomplicerad akut cystit ska ciprofloxacin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - akut pyelonefrit
 - komplicerade urinvägsinfektioner
 - bakteriell prostatit
- Infektioner i genitila området
 - gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
 - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektioner i gastrointestinalkanalen (t.ex. turistdiarré)
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Profylax mot invasiva infektioner orsakade av *Neisseria meningitidis*
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

Ciprofloxacin kan användas vid behandling av patienter med neutropeni med feber som 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 allvarliga infektioner hos barn och ungdomar när detta anses nödvändigt.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Behandlingstidens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och på det kliniska och bakteriologiska förloppet.

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

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

Vuxna

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i nedre luftvägarna		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinuit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	750 mg 2 gånger dagligen	28 dagar till 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Okomplicerad akut cystit	250 mg 2 gånger dagligen till 500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
		Till pre-menopausala kvinnor kan 500 mg som engångsdos ges	
	Komplicerad cystit, akut pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Komplicerad pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 10 dagar. Behandlingen kan fortsätta för längre tid än 21 dagar vid vissa specifika tillstånd (såsom abscesser)
	Bakteriell prostatit	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	2–4 veckor (akut) till 4–6 veckor (kronisk)

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial parenteral behandling med ciprofloxacin)
Infektioner i genitala området	Gonokockuretrit och cervicit orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i gastrointestinalkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener, inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1 och empirisk behandling av svår turistdiarré	500 mg 2 gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	500 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoid feber	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	5–14 dagar
	Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Skelett- och ledinfektioner		750 mg 2 gånger dagligen	Max 3 månader
Patienter med neutropeni med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet med officiella riktlinjer.		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.
Profylax mot invasiv infektion orsakad av <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och kurativ behandling till patienter som kan ges oral behandling när så är lämpligt. Läkemedelsbehandling ska startas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.		500 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrisk population

Indikationer	Daglig dos	Behandlingstidens totala längd
--------------	------------	--------------------------------

		(inklusive möjlig initiering med parenteral behandling med ciprofloxacin)
Cystisk fibros	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	10–14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen upp till 20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per dos.	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.	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen upp till 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 500 mg per dos.	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 750 mg per dos	Ska anpassas till typen av infektion

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

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

Nedsatt leverfunktion

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

Dosering till barn med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte studerats.

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas med vätska. Tabletterna ska inte tuggas. De kan tas oberoende av måltid. Om de tas på fastande mage, absorberas substansen fortare. Ciprofloxacin tabletter kan tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Däremot ska ciprofloxacin tabletter inte administreras samtidigt med mjölkprodukter (t ex mjölk, yoghurt) eller mineralberikad drycker (t.ex. kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider. Därmed bör ciprofloxacin tabletter administreras antingen 1–2 timmar före eller minst 4 timmar efter mjölkprodukter eller mineralberikade drycker när dessa produkter och drycker tas separat från

måltider, såsom rekommenderas för läkemedel som innehåller kalcium (se avsnitt 4.5, stycket ”Föda och mjölkprodukter”).

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

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

Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infektioner i genitala området

Gonokockuretrit, -cervicit, epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* isolater. Därför ska ciprofloxacin ges för behandling av gonokockuretrit och -cervicit endast om ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas.

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

Urinvägsinfektioner

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

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

Intraabdominella infektioner

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

Turistdiarré

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

Infektioner i skelett och leder

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

Inhalational anthrax

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

Pediatrik population

Det är av särskild vikt att användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar följer officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling skall bara initieras av läkare som har erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka artropati i vikt bärande leder under tillväxtfasen på djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin på barn (ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; jämförande läkemedel: n = 349, medelålder = 6,2 år; åldersfördelning = 1 till 17 år) visar att förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati (bedömd från led-relaterade kliniska tecken och symtom) efter behandlingsdag 42 var 7,2 % respektive 4,6 %. Likaså var förekomsten av läkemedelsrelaterad artropati 9,0 % respektive 5,7 % vid ettårsuppföljningen. Skillnaderna i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati mellan de olika grupperna mätt över tiden var inte statistiskt signifikanta. Behandling skall bara initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning, på grund av risk för biverkningar relaterade till leder och kringliggande vävnader (se avsnitt 4.8).

Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

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

Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

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

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

Andra specifika svåra infektioner

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

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

Överkänslighet

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

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Ciprofloxacin ska sättas ut omedelbart vid

första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Seninflammation och senruptur

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

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8). Risken för seninflammation och senruptur är högre hos äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Patienter med myastenia gravis

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

Aortaaneurysm och –dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

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

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

- för både aortaaneurysm och –dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och –dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasu arterit, jättecellarterit, käänd 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 plötsligbuk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

Ögon

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

Fotosensitivitet

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

Kramper

Precis som andra kinoloner är ciprofloxacin känd för att kunna utlösa kramper och sänka krampröskeln. Fall av status epilepticus har rapporterats. Ciprofloxacin skall användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder skall behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

Perifer neuropati

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

Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar som resulterar i försök till självmord eller självmord. I dessa fall skall ciprofloxacin-behandlingen avslutas.

Hjärtsjukdomar

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

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

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QT-intervallet. Därför bör försiktighet iaktas när fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, används i dessa populationer. (Se avsnitt 4.2 Äldre, 4.5, 4.8 och 4.9).

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos äldre diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodssockret.

Gastrointestinalsystemet

Förekomsten av allvarlig och ihållande diarré under och efter behandling (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräver en omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall skall behandlingen med ciprofloxacin omedelbart avslutas, en läkare konsulteras och lämplig behandling initieras. I denna situation är läkemedel som hämmar peristaltiken kontraindicerade.

Njurar och urinvägar

Kristalluri relaterat till användningen av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som får ciprofloxacin skall hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin i stor grad utsöndras oförändrad via njurarna måste dosen anpassas för patienter med nedsatt njurfunktion i enlighet med beskrivningen i avsnitt 4.2. Detta för att undvika en ökning av biverkningar på grund av ackumulering av ciprofloxacin.

Lever och gallvägar

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

Glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell uppkomst av hemolys kontrolleras.

Resistens

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

Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därför orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras genom detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirole, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin skall därför noga följas för att upptäcka kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat.

Metotrexat

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

Interaktion med laborietester

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra produkter på ciprofloxacin:

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

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

Bildning av chelatkomplex

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

Föda och mjölkprodukter

Kalciuminnehållande föda som del av en måltid påverkar inte absorptionen av ciprofloxacin (oral) i någon högre grad. Därmed kan ciprofloxacin tabletter tas i samband med måltider som innehåller mjölkprodukter eller mineralberikade drycker. Ciprofloxacin tabletter administrerad samtidigt med

mjölkprodukter eller mineralberikade drycker (t.ex. mjölk, yoghurt, kalciumberikad apelsinjuice) när dessa produkter eller drycker tas separat från måltider kan dock minska absorptionen av ciprofloxacin.

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

Se även ovanstående avsnitt ”Bildning av chelatkomplex”.

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid påskyndar absorptionen av ciprofloxacin (oral). Den maximala plasmakoncentrationen uppnås därför snabbare. Biotillgängligheten för ciprofloxacin påverkas inte.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och omeprazol ger något reducerad C_{max} och AUC för ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

Tizanidin

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

Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin, vilket kan medföra ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexat-relaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och teofyllin kan orsaka en oönskad ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllin-framkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller fatala. Vid samtidig användning av dessa två läkemedel skall teofyllins serumkoncentrationer kontrolleras och teofyllindosen reduceras efter behov (se avsnitt 4.4).

Andra xantinderivat

Vid samtidig administrering av ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin) har ökade serumkoncentrationer för dessa xantinderivat rapporterats.

Fenytoin

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

Ciklosporin

En övergående ökning av serumkreatininkoncentrationen har observerats när ciprofloxacin och ciklosporin gavs samtidigt. Det är därför nödvändigt att kontrollera koncentrationen av serumkreatinin hos dessa patienter ofta (två gånger i veckan).

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin och vitamin K-antagonister kan förstärka dess antikoagulationseffekt. Risker kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och

allmäntillståndet hos patienten vilket gör att ciprofloxacinens roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenpropakoumon eller fluindion).

Duloxetin

Det har visats i en klinisk studie att samtidig användning av duloxetin och potenta hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, som till exempel fluvoxamin, kan leda till högre AUC och C_{max} för duloxetin. Även om det inte finns några tillgängliga kliniska data för en eventuell interaktion med ciprofloxacin, kan man förvänta sig liknande effekter efter samtidig administration (se avsnitt 4.4).

Ropinirol

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

Lidokain

Det har påvisats hos friska försökspersoner att samtidig användning av lidokain och ciprofloxacin (som är en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzym) minskar clearance av intravenös lidokain med 22 %. Även om behandlingen med lidokain var vältolererad kan en interaktion med ciprofloxacin, förknippad med biverkningar, eventuellt uppkomma vid samtidig administrering.

Klozapin

Efter samtidig administrering av 250 mg ciprofloxacin och klozapin under 7 dagar ökade serumkoncentrationen av klozapin och N-desmetylklozapin med 29 % respektive 31 %. Klinisk övervakning och lämplig justering av klozapindosen under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Sildenafil

Efter administrering av en oral dos sildenafil på 50 mg samtidigt med 500 mg ciprofloxacin till friska försökspersoner ökade C_{max} och AUC för sildenafil med ungefär det dubbla. Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig förskrivning av ciprofloxacin och sildenafil, där riskerna och fördelarna bör tas i beaktande.

Agomelatin

Det har visats i kliniska studier att fluvoxamin, en stark hämmare av CYP450 1A2-isoenzym, markant hämmar metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatin-exoneringen. Trots att det inte finns tillgängliga kliniska data för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se "Cytokrom P450" i avsnitt 4.4).

Zolpidem

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller 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 omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3).

Som en säkerhetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

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

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Mykotiska superinfektioner			
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombocytopenia Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livshotande) Benmärgsdepression (livshotande)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem/ angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar*		Psykomotorisk hyperaktivitet/ agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (kan potentiellt leda till självmordstankar eller försök till självmord och självmord) (se avsnitt 4.4) Hallucination	Psykotiska reaktioner (kan potentiellt leda till självmordstankar eller försök till självmord och självmord) (se avsnitt 4.4)	Mani, inkl. hypomani
Centrala och perifera nervsystemet*		Huvudvärk Yrsel Sömnstörningar Smakförändringar	Par- och dysestesi Hypoestesi Tremor Kramper (inklusive	Migrän Försämrad koordinations-	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			status epilepticus (se avsnitt 4.4) Yrsel	förmåga Gångrubbing Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och benign intrakraniell tryckökning	
Ögon*			Synrubbing (t.ex. dubbelseende)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörsselförlust/ Nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytmi och torsade de pointes (har rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT- förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9).
Blodkärl**			Vasodilatation Hypotension Svimmelhet	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag- tarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika- associerad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4.)	Pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjt transaminas Förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljuskänslighets- reaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Organsystem	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Muskuloskeletal smärta (t.ex. smärta i extremiterna, ryggsmärta, bröstsmärta) Artralgi	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Muskelsvaghet Tendinit Senruptur (främst hälsenan)(se avsnitt 4.4) Exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4) Tubulointerstital nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersökningar		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjning av INR (hos patienter behandlade med vitamin K antagonister)

* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, 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 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

Incidensen av artropati (artralgi, artrit), som nämns ovan, härrör från insamlade data efter studier gjorda på vuxna. Hos barn har artropati rapporterats 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

Utöver bedömning av nödsituationen enligt rutin t.ex. ventrikeltömning följt av medicinskt kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienterna ska hållas väl hydrerade. Antacida innehållande kalcium eller magnesium kan teoretiskt minska absorptionen av ciprofloxacin vid en överdos.

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

I händelse av överdosering, skall symptomatisk behandling ges. EKG monitorering bör göras på grund av risken för förlängt QT-intervall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, fluorokinoloner, ATC-kod J01MA02

Verkningsmekanism:

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

PK/PD-samband:

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

Resistensmekanism:

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

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

Plasmidmedierad resistens kodad via *qnr*-gener har rapporterats.

Spektrum av antibakteriell aktivitet

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

EUCAST Rekommendationer

Mikroorganism	Känsliga	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l

<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ *Staphylococcus spp.*- brytpunkter för ciprofloxacin relateras till högdosterapi.
* Ej artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De skall endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.

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

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

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Aeromonas 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 mikroorganismer</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (§) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (§) <i>Mycoplasma hominis</i> (§) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (§)
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (§) <i>Staphylococcus spp.</i> *(2)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter spp.</i> ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i>

<p><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></p>
<p><u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>ORGANISMER MED NEDÄRVD RESISTENS</p>
<p><u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Undantagna de ovan listade</i></p>
<p><u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad ≥ 50 % i de flesta EU-länder. (\$): Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i>-sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentell data tillsammans med begränsad humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av antrax. (2): Methicillin-resistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.</p>

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har iakttagits, vilka har identifierats som: Desetylciprofloxacin (M_1), sulfociprofloxacin (M_2), oxociprofloxacin (M_3) och formylciprofloxacin (M_4). Metaboliterna visar *in-vitro* antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen. Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 iso-enzym.

Eliminering

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

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Oral administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metaboliter (M_1 - M_4)	11,3	7,5

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

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

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Liksom ett antal andra kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data på fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i *in-vitro* och i djurexperiment. Denna effekt var jämförbar med den för andra grashämmare.

Artikulära tolerabilitetsstudier:

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos. Skadan kan minskas genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta och hund) visar inga tecken på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter 2 veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon K-25
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Propylenglykol
Talk
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/PVC-PVDC blister

250 mg filmdragerade tabletter: kartonger med 10, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter (1, 2, 3 eller 10 blisterkartor med 10 filmdragerade tabletter).

500 mg filmdragerade tabletter: kartonger med 6, 10, 16, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter (1 blisterkarta med 6 filmdragerade tabletter, 2 blisterkartor med 8 filmdragerade tabletter och 1, 2, 3 eller 10 blisterkartor med 10 filmdragerade tabletter).

750 mg filmdragerade tabletter: kartonger med 12, 10, 20, 30 eller 100 filmdragerade tabletter (2 blisterkartor med 6 filmdragerade tabletter och 1, 2, 3 eller 10 blisterkartor med 10 filmdragerade tabletter).

Sjukhusförpackningar med 50 filmdragerade tabletter (10 blisterkartor med 5 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 22223

500 mg: 22224

750 mg: 22225

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.6.2008/13.12.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.11.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.