FASS

Ciprofloxacin Bluefish

Bluefish Pharmaceuticals

Filmdragerad tablett 750 mg

(Tillhandahålls ej) (Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter präglade med ”C” på ena sidan och ”93” på den andra sidan. Tablettstorlek 22.2 x 8.1 mm.)

Antibakteriella kinolonderivat

Aktiv substans:

Ciprofloxacin

ATC-kod:

J01MA02

Läkemedel från Bluefish Pharmaceuticals omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ciprofloxacin Bluefish filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg och 750 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-06-20.

Indikationer

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

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
  - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom. Vid exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Bluefish endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
  - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
  - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Okomplicerad akut cystit. Vid okomplicerad akut cystit ska Ciprofloxacin Bluefish 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

- Gonokockuretrit och -cervicit orsakade av känsliga Neisseria gonorrhoeae
- Epididymoorkit inklusive fall orsakade av Neisseria gonorrhoeae
- Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av Neisseria gonorrhoeae

Vid ovannämnda infektioner i genitala området och när det kan antas eller att det är fastställt att de är orsakade av Neisseria gonorrhoeae är det särskilt viktigt att ta del av lokal information rörande förekomsten av resistens mot ciprofloxacin och att fastställa känsligheten genom laboratorietester.

- Infektioner i gastrointestinalkanalen
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Ciprofloxacin kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion
- Profylax mot invasiva infektioner orsakade av Neisseria meningitidis
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit

- Inhalationsantrax (postexpositionsprofylax 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinolon er eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

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

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

Behandling av infektioner orsakade av vissa bakterier (t ex *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* eller *Staphylococci*) kan kräva högre ciprofloxacindoser och samtidigt administering 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, i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier	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	Okomplicerad akut cystit	250 mg 2 gånger dagligen till 500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
		Till premenopausala kvinnor kan 500 mg som engångsdos ges	
	Akut pyelonefrit	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Komplicerade urinvägsinfektioner	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)
Infektioner i genitala området	Uretrit och cervicit orsakade av gonokocker	500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar

	orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*		
Infektioner i gastrointestinalkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener, inklusive *Shigella* spp.andra än *Shigella dysenteria* typ 1 och empirisk behandling av svår turistdiarré	500 mg 2 gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av *Shigella dysenteriae* typ 1	500 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av *Vibrio cholerae*	500 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoid feber	500 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	5 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	7 till 14 dagar

Infektioner i skelett och leder	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Max 3 månader
Neutropena patienter 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 *Neisseria meningitidis*	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 *Bacillus anthracis*

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,	10–14 dagar

Indikationer	Daglig dos	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initiering med parenteral behandling med ciprofloxacin)
	men högst 750 mg per dos.	
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 *Bacillus anthracis*
Andra allvarliga infektioner	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 750 mg per dos	Ska anpassas till typen av infektion

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderade start- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/min/1,73m²)	Serumkreatinin (µmol/L)	Oral dos (mg)
>60	<124	Se vanlig dosering
30–60	124–168	250–500 mg var 12:e timme
<30	>169	250–500 mg var 24:e timme
Patienter med hemodialys	>169	250–500 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter med peritonealdialys	>169	250–500 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering. Dosering till barn med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte studerats.

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas hela med vätska. De kan tas oberoende av måltid. Om de tas på fastande mage, absorberas substansen fortare. Ciprofloxacin skall inte tas med mjölkprodukter (t ex mjölk eller yoghurt) eller mineralberikad fruktjuice (t ex kalciumberikad apelsinjuice) (se avsnitt Interaktioner).

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.

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 Biverkningar). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt Kontraindikationer).

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.

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 inflammationer i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolonresistenta *Neisseria gonorrhoeae.*

Därför ska ciprofloxacin ges för behandling av gonokockuretrit eller -cervicit endast om ciprofloxacinresistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. För epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet, ska behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar skall behandlingen omprövas.

Urinvägsinfektioner

Fluorokinolon-resistensen hos *Escherichia coli* - den vanligaste patogen som orsakar urinvägsinfektioner - varierar inom den Europeiska Unionen. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av fluorokinolon-resistens hos *Escherichia coli*.
En singeldos ciprofloxacin, som kan ges vid okomplicerad cystit hos premenopausala kvinnor, förväntas ge lägre effekt jämfört med en

behandling under längre tid. Detta är viktigt att ta hänsyn till med tanke på *Escherichia colis* 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.

Inhalationsantrax

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 antrax.

Pediatrisk 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 viktbärande 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 artopati 9,0% respektive 5,7 % vid ettårsuppföljningen. Skillnaderna i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artopati 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 Biverkningar).

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 akut 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/nyttabedömning 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 Biverkningar) och kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppkommer, skall ciprofloxacin-behandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

Muskuloskeletala systemet

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

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till hälsenan), ibland bilaterala, kan förekomma med ciprofloxacin, redan inom de första 48 timmarnas behandling. Inflammation och senrupturer kan förekomma även upp till flera månader efter att behandlingen med ciprofloxacin har avslutats. 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 extremitet erna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

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

Ögon

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

Fotosensitivitet

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

Centrala nervsystemet

Ciprofloxacin, liksom andra kinoloner, är kända för att kunna utlösa kramper och sänka kramptröskeln. Fall av status epileptikus 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 Biverkningar). Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin . I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordsföreställningar/tankar som kulminerar i självmordsförsök eller självmord. Om detta inträffar ska ciprofloxacinbehandlingen avslutas.

Perifer neuropati

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

Hjärtat

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

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

- Äldre patienter samt kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QT-intervallet. Därför ska försiktighet iakttas när fluorokinoloner inklusive ciprofloxacin används av dessa patienter.

(Se avsnitt Dosering Äldre patienter, Interaktioner, Biverkningar och Överdosering).

Hypoglykemi

Likt för andra kinoloner, har hypoglykemi rapporterats mest frekvent hos diabetespatienter, främst i den äldre populationen. För alla diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret (se avsnitt Biverkningar).

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 Biverkning ar). 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 Biverkningar). Patienter som får ciprofloxacin skall hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Då ciprofloxacin till stor del utsöndras oförändrat via njurarna krävs dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion, enligt avsnitt Dosering, för att undvika en ökning i biverkningar på grund av ackumulering av ciprofloxacin.

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och livshotande leversvikt har rapporterats med ciprofloxacin (se avsnitt Biverkningar). 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 Pseudomonasstammar.

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 ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat. 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 Interaktioner).

Metotrexat

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

Interaktion med laboratorietester

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

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt Biverkning ar), främst hos 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 blodsockret.

Aortaaneurysm och aortadissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinolon er. 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 Biverkningar).

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

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

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

Vid plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådas 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.

Ciprofloxacin Bluefish innehåller natrium:
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 250 mg, 500 mg respektive 750 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Effekter av andra produkter på ciprofloxacin:

Läkemedel som förlänger QT intervallet
Ciprofloxacin, liksom andra flurorokinoloner, ska användas med försiktighet till patienter som använder läkemedel som förlänger QT intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Bildning av kelatkomplex
Samtidig administrering av ciprofloxacin (oralt) och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t ex kalcium, magnesium, aluminium, järn), fosfatbundna polymerer (t ex sevelamer eller lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t ex didanosin-tabletter) innehållande magnesium, aluminium eller kalcium reducerar absorptionen av ciprofloxacin. Ciprofloxacin skall därför tas antingen 1–2 timmar före eller 4 timmar efter dessa preparat. Denna restriktion gäller inte antacida tillhörande gruppen H_2-receptorblockerande medel.

Föda och mjölkprodukter

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

Agomelatin

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

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid ökar absorptionshastigheten av ciprofloxacin (oralt) vilket resulterar i en kortare tid att uppnå maximal plasmakoncentration. Ingen effekt sågs på biotillgängligheten av ciprofloxacin.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och omeprazol resulterar i en lätt minskning av Cmax och AUC för ciprofloxain.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

Tizanidin
Tizanidin skall inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt Kontraindikationer). I en klinisk studie med friska individer sågs en ökning av tizanidins serumkoncentrationer (Cmax-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 metotrexatrelaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet)

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

När ciprofloxacin och ciklosporin administrerades samtidigt sågs en övergående ökning av serumkoncentrationen av kreatinin. På grund av detta så ska serumkreatininnivåerna monitoreras ofta (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist kan förstärka den antikoagulerande effekten. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att ciprofloxacins roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. INR bör kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Glibenklamid

I vissa fall kan samtidig administrering av ciprofloxacin och glibenklamid öka verkan av glibenklamid (hypoglykemi).

Duloxetin

Kliniska studier har visat att samtidig användning av duloxetin med starka inhibitorer av CYP450 1A2 isozym så som fluvoxamin kan resultera i en ökning av AUC och Cmax av duloxetin. Trots att inga kliniska data är tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin så kan liknade effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt Varningar och försiktighet)

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 Cmax och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Kontroll av ropinirolrelaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lidokain

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig administrering av lidokain och ciprofloxacin, en måttlig inhiberare av CYP450 1A2 isozym, minskar clearance av intravenös lidokain med 22 %. Trots att lidokain behandling tolererades väl så kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin associerad med biverkningar ske 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 Varningar och försiktighet).

Sildenafil

Cmax och AUC för sildenafil ökade cirka två gånger hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg administrerad samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Därav bör försiktighet iakttagas vid samtidig förskrivning av ciprofloxacin och sildenafil med åtanke på risken och nyttan.

Zolpidem

Samtidig administrering med ciprofloxacin kan öka blodkoncentrationen av zolpidem. Samtidig användning rekommenderas inte.

Graviditet

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

Trafik

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

Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående och diarré.

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

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Mykotiska superinfektioner	Antibiotika-associerad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen med dödlig utgång)		

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			(se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombocytopeni Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytos Pancytopeni (livshotande) Benmärgsdepression (livshotande)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem / angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotand	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				e) (se avsnitt Varningar och försiktighet) Reaktion liknande serumsjuka	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Psykiska Störningar *		Psykomotorisk hyper aktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Oro	Psykotiska reaktioner (potentiellt utmynnande i självmordf	Mani, hypomani

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Onormala drömmar Depression (potentiellt utmynnande i självmordföreställningar/tankar eller självmordsförsök och självmord) (se avsnitt Varningar och försiktighet) Hallucination	föreställningar/tankar eller självmords-försök och självmord) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Centrala och perifera		Huvudvärk Yrsel	Par- och dysestesi	Migrän Försämrad koordinati	Perifer neuropati och polyne

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
nervsystemet*		Sömnstörningar Smakförändringar	Hypoestesi Tremor Kramper (inkl. Status epileptikus se avsnitt Varningar och försiktighet) Yrsel	onsförmåga Gångrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension samt pseudotumor cerebri	uropati (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Ögon*			Synrubbning (t.ex. diplopi)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörselförlust / Nedsatt hörsel		
Hjärtat			Takykardi		Ventrikulär arytmi oc

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					h torsade de pointes (har rapporterats övervägande för patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG QT-förlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdosering).
Blodkärl**			Vasodilatation	Vaskulit	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Hypotension Svimning		
Andnings-vägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i magtarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika associerad kolit (i mycket sällsynta fall möjligen med dödlig utgång) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Pankreatit	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar		Förhöjt transaminas Förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara	Akut generaliserat exantematös pustulos (AGEP). DRESS

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	
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 Varningar och försiktighet) Exacerbation av symtomen av myasthenia gravis	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				(se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Kristalluri (se avsnitt Varningar och försiktighet) Tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Undersökningar		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Ökad INR (international normalised ratio, hos patienter med vitamin K antagonist)
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)

*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 Varningar och försiktighet).

** 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 Varningar och försiktighet).

Pediatriska patienter

Förekomsten av artropati vilket nämns ovan hänvisar till data från studier på vuxna. Hos barn är artropati rapporterat som vanligt förekommande (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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.

Förutom sedvanliga akuta åtgärder (t.ex. ventrikeltömning följt av administrering av aktivt kol) rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienter ska hållas väl hydrerade. Antacida som innehåller kalcium eller magnesium kan teoretiskt sett minska absorptionen av ciprofloxacin vid överdos.

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

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

Farmakodynamik

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.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande:

Effekten beror huvudsakligen på sambandet mellan högsta koncentrationen i serum (Cmax) 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 affinitet en 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 Aeuroginosa) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin. Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

Spektrum av antibakteriell aktivitet:

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

EUCAST Rekommendationer

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
Enterobacteria	S ≤ 0,5 mg/l	R> 1 mg/l
Pseudomonas	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Acinetobacter	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp.1	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae och Morax ella catarrhalis	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
*Ej artrelaterade brytpunkter**	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 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 Varningar och försiktighet).

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer *Bacillus anthracis (1)*
Aeroba gramnegativa mikroorganismer *Aeromonas spp.* *Brucella spp.* *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** *Legionella spp.* *Moraxella catarrhalis** *Neisseria meningitidis* *Pasteurella spp.* *Salmonella spp.** *Shigella spp.** *Vibrio spp.* *Yersinia pestis*
Anaeroba mikroorganismer *Mobiluncus*
Andra mikroorganismer *Chlamydia trachomatis ($)* *Chlamydia pneumoniae ($)* *Mycoplasma hominis($)* *Mycoplasma pneumoniae ($)*
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
Aeroba grampositiva mikroorganismer

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Enterococcus faecalis ($)
*Staphylococcus spp. *(2)*
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Acinetobacter baumannii+
*Burkholderia cepacia+**
*Campylobacter spp.+**
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
Serratia marcescens
Anaeroba mikroorganismer
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes
ORGANISMER MED NEDÄRVD RESISTENS
Aeroba grampositiva mikroorganismer
Actinomyces
Enteroccus faecium
Listeria monocytogenes
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Stenotrophomonas maltophilia

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Anaeroba mikroorganismer *Undantagna de ovan listade*
Andra mikroorganismer *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealitycum*
* 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 *Bacillus anthracis*sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen till under den infektiva dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad först på *in-vitro*känslighet och på djurexperimentell data tillsammans med begränsad humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av antrax. (2): Methicillin-resistenta *S.aureus* uttrycker oftast co-resistens mo t fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

Farmakokinetik

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 (Cmax) 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 och har identifierats som: Desetylenciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) och formylciprofloxacin (M 4). Metaboliterna visar in-vitro antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen.

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

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 (M1-M4)	11,3	7,5

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

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

Barn

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

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

Vid behandling av 10 barn med allvarlig sepsis var Cmax 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 pediatriska 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 %.

Prekliniska uppgifter

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

Artikulära tolerabilitetsstudier

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större viktbärande 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En filmdragerad tablett innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 250 mg, 500 mg respektive 750 mg ciprofloxacin.

Varje 250 mg tablett innehåller 0,151 mmol natrium.
Varje 500 mg tablett innehåller 0,302 mmol natrium.
Varje 750 mg tablett innehåller 0,453 mmol natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumstärkelseglykolat, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, makrogol, povidon, vattenfri kolloidal kiseldioxid, titandioxid (E 171).

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg Vita till benvita, runda, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och präglade med ”F”, ”23” på båda sidor om en skåra på den andra sidan. Tablettstorlek 11 mm.
Filmdragerad tablett 500 mg Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter med en skåra på ena sidan och präglade med F 22 på den andra sidan. 8,2 x 18,3 mm.
10 tablett(er) blister, 119:05, F, Övriga förskrivare: tandläkare
16 tablett(er) blister, 166:68, F, Övriga förskrivare: tandläkare
20 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 750 mg Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter präglade med ”C” på ena sidan och ”93” på den andra sidan. Tablettstorlek 22.2 x 8.1 mm.