FASS

Ciprofloxacin Hexal

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 250 mg
(Tillhandahålls ej) (vit, rund, brytskåra, 12 mm, märkt cip 250)

Antibakteriellt kinolonderivat.

Aktiv substans:
Ciprofloxacin

ATC-kod:
J01MA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Ciprofloxacin Hexal filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg och 750 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-10.

Indikationer

Ciprofloxacin HEXAL 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.

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
  - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom
    - Vid exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin HEXAL 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 HEXAL endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.

- Akut pyelonefrit
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
    - gonokockuretrit och -cervicit förorsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier.
    - Epididymoorkit inklusive fall förorsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier.
    - Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall förorsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier.
- 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 neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Psuedomonas 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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 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 par enteral behandling med ci profloxacin)
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 kron isk 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 Varningar och försiktighet)	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 p yelonefrit	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)
	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 inflam mation i lilla bäckenet	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	Minst 14 dagar
	Diarré orsakad av bakteriella patogener,		

Indikationer		Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initial par enteral behandling med ci profloxacin)
Infektioner i magtarmkan alen och intraabdominella infektioner	inklusive Shigella spp. andra än Shigella dysente ria typ 1 och empirisk beh andling 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 infektion er orsakade av gramnegativa bakterier	500 mg 2 gånger dagligen till 750 mg 2 gånger dagligen	5–14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar		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
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 *Neisseria meningitidis*		500 mg som engångsdos	1 dag (engångsdos)
Postexpositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antr ax 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 i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initiering med par enteral behandling med ciprofloxacin)
Cystisk fibros	20 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen, men högst 750 mg per d os.	10–14 dagar

Indikationer	Daglig dos i mg	Behandlingstidens totala längd (inklusive möjlig initiering med par enteral behandling med ciprofloxacin)
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 kur ativ 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 do s	Ska anpassas till typen av infektion

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

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 dos
30–60	124 till 168	250-500 mg var 12:e timme
<30	> 169	250-500 mg var 24:e timme
Patienter med hemodialys	> 169	250-500 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter med peritonealdialys	> 169	250-500 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

Administreringssätt
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 Interaktion er).

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

Vid epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet bör empirisk ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (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. Fluorokinolonresistensen hos *Escherichia coli* varierar inom den Europeiska Unionen och föreskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av fluorokinolonresistens hos *Escherichia coli*. En engångsdos 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 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.

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.

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/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 dubbelblind 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 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.
Tendinit och senruptur (speciellt hälsenan), ibland bilateralt, kan uppträda med ciprofloxacin, t.o.m. inom 48 timmar efter inledd behandling. Seninflammation och -ruptur kan uppkomma ännu flera månader efter avslutad behandling med ciprofloxacin. Risken för tendinopati kan öka för äldre patienter eller för patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider (se avsnitt Biverkningar).

Seninflammation och senruptur
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. 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.

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

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
Såsom andra kinoloner är ciprofloxacin känt för att kunna utlösa kramper och sänka kramptröskeln. Fall av status epilepticus utan kramper 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 suicidala föreställningar/tankar som kan leda till suicidförsök eller suicid. Om sådana fall förekommer, skall 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).

Ögon

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

Hjärtsjukdomar

Försiktighet bör iakttas vid användningen av fluorokinoloner, även ciprofloxacin, hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, t.ex.

- kongenitalt långt QT-syndrom
- samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-intervallet (bl.a. antiarytmika av klass IA och III, tricykliska depressionsmediciner, makrolidantibiotika, antipsykotika)
- obehandlad störning av elektrolytbalansen (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (bl.a. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iakttas under användning av fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, för dessa populationer. (Se avsnitt Dosering och administrationssätt Äldre patienter, avsnitt Interaktioner, avsnitt Biverkningar och avsnitt Överdosering.)

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 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 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, 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 plötsligt insättande 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.

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt Biverkningar), främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala

blodglukossänkande medel (t.e.x. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret.

Magtarmkanalen
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 Biverkningar). 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.

Njursvikt
Eftersom ciprofloxacin till stor del utsöndras i oförändrad form via njurarna, måste dosen justeras för patienter med njursvikt enligt anvisningarna i avsnitt Dosering och administrationssätt i syfte att undvika en ökad förekomst av biverkningar som en följd av kumulering av ciprofloxacin. i syfte att undvika en ökad förekomst av biverkningar som en följd av kumulering 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 ciprofloxacinresistenta 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, ropinirole, 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 negativt bakteriologiskt testresultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

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

Interaktioner

Effekter av andra produkter på ciprofloxacin:

Läkemedel som förlänger QT-intervallet
I likhet med andra fluorokinoloner bör också ciprofloxacin användas med försiktighet hos patienter som intar läkemedel som förlänger QT-intervallet (t.ex. antiarytmika av klass IA och III, tricykliska depressionsmediciner, makrolidantibiotika, antipsykotika) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Bildning av chelatkomplex
Samtidig administrering av ciprofloxacin (oralt) och läkemedel innehållande multivalenta katjoner och mineraltillskott (t ex kalcium, magnesium, aluminium, järn), fosfatbundna polymerer (t ex sevelamer eller lantankarbonat), sukralfat eller antacida samt starkt buffrade läkemedel (t ex didanosintabletter) 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).

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

Metoklopramid
Metoklopramid påskyndar upptaget av (oralt administrerat) ciprofloxacin, vilket förkortar tiden till maximal läkemedelskoncentration i plasmat. Ingen effekt konstaterades på biotillgängligheten för ciprofloxacin.

Omeprazol
Samtidig administrering av ciprofloxacin och läkemedel som innehåller omeprazol leder till en liten minskning av C_{max} och AUC för ciprofloxacin.

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 (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 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 teofyllinframkallade 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
En övergående ökning av kreatininhalten i serum konstaterades då ciprofloxacin och läkemedel som innehåller ciklosporin administrerades samtidigt. Därför är det nödvändigt att kontrollera halten av kreatinin i serum ofta (två gånger i veckan) hos dessa patienter.

K-vitaminantagonister
Samtidig administrering av ciprofloxacin och en K-vitaminantagonist kan förstärka K-vitaminantagonistens anti-koaguleringseffekt. Ett stort antal fall visar en ökning av oral antikoagulationsaktivitet hos patienter som fått antibakteriella medel, inklusive fluorokinoloner. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att ciprofloxacinets roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. INR bör kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och en K-vitaminantagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Duloxetin
Kliniska studier har visat att samtidig användning av duloxetin med potenta hämmare av CYP1A2, t.ex. fluvoxamin, kan leda till en ökning av AUC och Cmax för duloxetin. Trots att det saknas kliniska uppgifter om en eventuell interaktion med ciprofloxacin, kan liknande verkningar 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 ropinirol-relaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lidokain
Hos friska personer konstaterades att samtidig administrering av läkemedel som innehåller lidokain med ciprofloxacin, en medelpotent hämmare av CYP1A2, minskar clearancen av intravenöst administrerat lidokain med 22 %. Trots att behandling med lidokain tolererades väl, kan en eventuell interaktion med ciprofloxacin samt relaterade biverkningar uppstå om läkemedlen administreras samtidigt.

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
C_{max} och AUC för sildenafil ungefär fördubblades för friska personer som fick en oral dos på 50 mg sildenafil tillsammans med 500 mg ciprofloxacin. Därför bör försiktighet iakttas då ciprofloxacin ordineras tillsammans med sildenafil och risker och nytta ska beaktas.

Agomelatin
I kliniska studier har det visats att fluvoxamin, en kraftig hämmare av enzymet CYP1A2, märkbart hämmar metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatinexponeringen. Även om det inte finns kliniska data för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en moderat hämmare av samma enzym, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt Varningar och försiktighet, Cytokrom P450).

Zolpidem
Samtidig administrering av ciprofloxacin kan öka halten av zolpidem i blodet. Samtidig användning rekommenderas därför 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 (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) Benmärgs-depression (livshotande)	
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem / angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt Varningar och försiktighet) Reaktion liknande serumsjuka	
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Psykiska störningar*		Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Oro Onormala drömmar Depression (som eventuellt leder till suicidala föreställningar/tankar eller suicidförsök och suicid) (se avsnitt Varningar och försiktighet) Hallucination	Psykotiska reaktioner (som eventuellt leder till suicidala föreställningar/tankar eller suicidförsök och suicid) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Mani, Hypomani
Centrala och perifera nervsystemet*		Huvudvärk Yrsel Sömnstörningar	Par- och dysestesi Hypoestesi	Migrän	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt

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)
		Smakförändringar	Tremor Epileptiska anfall (även status epilepticus utan kramper) (se avsnitt Varningar och försiktighet) Yrsel	Försämrad koordinations-förmåga Gångrubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och pseudotumor cerebri	Varningar och försiktighet)
Ögon*			Synrubbning (t.ex. diplopi)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörselförlust / Nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytmi och Torsades-de-Pointes (rapporterat främst hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning) Förlängt QT-intervall i EKG (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdosering)
Blodkärl**			Vasodilatation Hypotension Svimning	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag-tarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika-associerad diarré (inklusive pseudomembranös kolit)	Pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjt transaminas	Nedsatt leverfunktion	Levernekros (i mycket sällsynta	

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)
		Förhöjt bilirubin	Kolestatisk ikterus Hepatit	fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljuskänslighets-reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet) Ospecifik sveda	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generaliserad eksantematös pustulos (AGEP) DRESS
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Muskuloskeletal smärta (t ex smärta i extremiteterna, 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 (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt Varningar och försiktighet) Tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället*		Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersökningar		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Ökat INR-värde (hos patienter

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)
					som behandlas med K-vitaminan tagonister)

* 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.

Utöver rutinmässiga akuta åtgärder, t.ex. magtömning med efterföljande administrering av medicinskt kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienterna skall hållas väl hydrerade. Antacida som innehåller kalcium eller magnesium kan i teorin minska upptaget av ciprofloxacin som intagits i överdos.
Endast en liten mängd av ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

I fall av överdosering bör symtomatisk behandling ges. EKG-uppföljning bör utföras pga. risken för förlängt QT-intervall.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Som ett fluorokinolonantibiotikum 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 (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 resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in-vitro* -mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas 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(EUCAST klinisk brytpunkt tabell V. 2,0, gäller från 2012-01-01)

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
Enterobacteriaceae	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
Enterococcus spp.	S ≤ 4 mg/l	R > 4 mg/l
Streptococcus groups A, B, C and G	-	-
Streptococcus pneumonia[2]	S ≤ 0,12 mg/l	R > 2 mg/L
Viridans group streptococci	-	-
Haemophilus influenzae	S ≤ 0,5 mg/l[3]	R > 0,5 mg/l
Moraxella 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[4]	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Grampositiva anaerober	-	-
Gramnegative anaerobes	-	-
Pasteurella multocida	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
Campylobacter jejuni och *coli*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
Corynebacterium spp. förutom *Corynebacterium diphtheriae*		
Ej artrelaterade brytpunkter[5]	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

[1] Brytpunkterna gäller högdosbehandling.

[2] S. pneumoniae av vildtyp anses inte vara känsliga för ciprofloxacin och klassificeras därför som intermediärt känsliga.

[3] Isolat med MIC-värden över brytpunkten för känslighet är mycket sällsynta eller har ännu inte rapporterats. Identifiering och tester av antimikrobiell känslighet hos sådana isolat måste upprepas, och om resultatet bekräftas måste isolatet skickas till ett referenslaboratorium. Tills det finns evidens avseende klinisk respons hos bekräftade isolat med MIC-värden över gällande brytpunkt för resistens ska isolaten rapporteras som resistenta.

[4] Brytpunkterna gäller endast användning vid prevention av meningokocksjukdom.

[5] Brytpunkterna gäller en oral dos på 500 mg x 2 (eller så låg som 250 mg x 2 för okomplicerade urinvägsinfektioner) till 750 mg x 2 och en intravenös dos på 400 mg x 2 till 400 mg x 3.

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 infektion er 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

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

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 inledning av 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): Methicillinresistenta S.aureus visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokockstammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

Farmakokinetik

Absorption
Efter oral administrering av engångsdoser med 250 mg, 500 mg och 750 mg ciprofloxacintabletter, 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:
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 (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 iakttogs 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 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 kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data på fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i *in-vitro* och i djurexperiment. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

Artikulära tolerabilitetsstudier
Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större 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

Ciprofloxacin HEXAL 250 mg:
En filmdragerad tablett innehåller 250 mg ciprofloxacin (som hydrokloridmonohydrat).

Ciprofloxacin HEXAL 500 mg:
En filmdragerad tablett innehåller 500 mg ciprofloxacin (som hydrokloridmonohydrat).

Ciprofloxacin HEXAL 750 mg:
En filmdragerad tablett innehåller 750 mg ciprofloxacin (som hydrokloridmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna:
cellulosa, mikrokristallin
natriumstärkelseglykolat (typ A)
povidon 25000
kiseldioxid, kolloidal vattenfri
stearinsyra
magnesiumstearat
kroskarmellosnatrium

Tablettens filmdragering:
hypromellos
makrogol 6000
talk
titandioxid (E 171)

Blandbarhet

Ej relevant

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett

Ciprofloxacin HEXAL 250 mg:
Vita, runda filmdragerade tabletter med skåra och märkningen “cip 250” på ena sidan.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

Ciprofloxacin HEXAL 500 mg:
Vita, avlånga filmdragerade tabletter med skåra på båda sidorna och märkningen “cip 500“ på ena sidan.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

Ciprofloxacin HEXAL 750 mg:
Vita, avlånga filmdragerade tabletter med skåra på båda sidorna och märkningen “cip 750” på ena sidan.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 250 mg (vit, rund, brytskåra, 12 mm, märkt cip 250)
10 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
20 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Filmdragerad tablett 500 mg (vit, avlång, brytskåra på båda sidor, 19,2×8,2 mm, märkt cip 500)
10 styck blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
20 styck blister, 194:92, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Filmdragerad tablett 750 mg (vit, avlång, brytskåra på båda sidor, 22,2×8,9 mm, märkt cip 750)
20 styck blister, 256:84, F, Övriga förskrivare: tandläkare