

 28. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Ciprofloxacin "Orion", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30405

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ciprofloxacin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver Ciprofloxacin "Orion" 250 mg filmovertrukket tablet indeholder ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 250 mg ciprofloxacin.

 Hver Ciprofloxacin "Orion" 500 mg filmovertrukket tablet indeholder ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 500 mg ciprofloxacin

 Hver Ciprofloxacin "Orion" 750 mg filmovertrukket tablet indeholder ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 750 mg ciprofloxacin

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

250 mg tablet: Hvid til næsten hvid, rund, filmovertrukket tablet med delekærv på begge sider. På den ene side ligger delekærven mellem inskriptionerne ”F” og ”23”. Tablettens diameter er 11,1 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

500 mg tablet: Hvid til næsten hvid, kapselformet, filmovertrukket tablet med delekærv på den ene side og inskriptionen ”F22” på den anden side. Tabletstørrelsen er 18,2 mm × 8,1 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

750 mg tablet: Hvid til næsten hvid, kapselformet, filmovertrukket tablet med inskriptionen ”C” på den ene side og ”93” på den anden side. Tabletstørrelsen er 22,3 mm × 8,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ciprofloxacin "Orion" filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1). Før behandling påbegyndes, skal der tages højde for tilgængelige oplysninger om resistens over for ciprofloxacin.

Der skal tages hensyn til den officielle vejledning for korrekt brug af antibakterielle midler.

*Voksne*

* Infektioner i de nedre luftveje, som skyldes Gram-negative bakterier
* bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose eller ved bronkiektasier
* pneumoni
* Kronisk suppurativ otitis media
* Akut exacerbation af kronisk sinusitis, specielt hvis infektionerne skyldes Gram-negative bakterier.
* Akut pyelonefritis
* Komplicerede urinvejsinfektioner
* Gonokok uretritis og cervicitis forårsaget af følsom *Neisseria gonorrhoeae*
* Bakteriel prostatitis

Epididymoorchitis, herunder tilfælde forårsaget af følsomme *Neisseria gonorrhoeae*

* Underlivsbetændelse, herunder tilfælde forårsaget af følsomme *Neisseria gonorrhoeae*.
* Ved ovennævnte infektioner i genitalkanalen, når de er mistænkt for eller kendt for at skyldes *Neisseria gonorrhoeae*, er det særligt vigtigt at indhente oplysninger om, hvor udbredt resistensen over for ciprofloxacin er, og at bekræfte følsomheden på basis af laboratorieundersøgelser.
* Gastrointestinale infektioner (f.eks. rejsediarré)
* Intraabdominale infektioner
* Infektioner i hud og bløddele forårsaget af Gram-negative bakterier
* Malign ekstern otitis
* Infektioner i knogler og led
* Profylakse af invasive infektioner, som skyldes *Neisseria meningitidis*
* Inhalationsanthrax (profylakse efter eksponering og kurativ behandling)
* Ciprofloxacin kan anvendes til til at behandle neutropene patienter, når de har pyreksi, som formodes at skyldes en bakterieinfektion

Til følgende indikationer bør ciprofloxacin kun anvendes, når det ikke anses for at være hensigtsmæssigt at anvende andre antibakterielle midler, der almindeligvis anbefales til behandling af disse infektioner.

* Ukompliceret akut cystitis
* Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom, herunder kronisk bronkitis

Pædiatrisk population

* Bronkopulmonale infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibrose
* Komplicerede urinvejsinfektioner og akut pyelonephritis
* Inhalationsanthrax (profylakse efter eksponering og kurativ behandling)

Ciprofloxacin kan også anvendes til at behandle svære infektioner hos børn og unge, når det anses for nødvendigt.

Behandlingen bør kun påbegyndes af læger med erfaring i behandling af cystisk fibrose og/eller svære infektioner hos børn og unge (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen afhænger af indikationen, alvorligheden af infektionen og infektionsstedet, de sygdomsfremkaldende bakteriers følsomhed over for ciprofloxacin, patientens nyrefunktion, og hos børn og unge, patientens vægt.

Behandlingens varighed afhænger af sygdommens alvorlighed og det kliniske og bakteriologiske forløb.

Behandling af infektioner, der skyldes visse bakterier (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Stafylokokker*), kan kræve højere doser af ciprofloxacin og samtidig behandling med andre relevante antibakterielle midler.

Behandling af nogle infektioner (f.eks. underlivsbetændelse, intraabdominale infektioner, infektioner hos neutropeniske patienter og infektioner i knogler og led) kan kræve samtidig behandling med andre relevante antibakterielle midler, afhængigt af de involverede patogener.

*Voksne*

| **Indikationer** | **Daglig dosis i mg** | **Behandlingsvarighed****(inklusive evt. initial parenteral behandling med ciprofloxacin)** |
| --- | --- | --- |
| Infektioner i de nedre luftveje | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | 7-14 dage |
| Infektioner i de øvre luftveje | Akut exacerbation af kronisk sinusitis | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | 7-14 dage |
| Kronisk suppurativ otitis media  | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | 7-14 dage |
| Malign ekstern otitis | 750 mg to gange daglig | 28 dage op til 3 måneder |
| Urinvejsinfektioner (se pkt. 4.4) | Akut ukompliceret cystitis | 250 mg to gange daglig op til 500 mg to gange daglig | 3 dage |
| Hos præ-menopausale kvinder kan der gives 500 mg som engangsdosis |
| Kompliceret cystitis, akut ukompliceret pyelonephritis | 500 mg to gange daglig | 7 dage |
| Kompliceret pyelonephritis  | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig  | Mindst 10 dage, men behandlingen kan i nogle tilfælde under specielle omstændigheder fortsættes i længere end 21 dage (f.eks. ved abscesser) |
| Bakteriel prostatitis | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | 2-4 uger (akut) til 4-6 uger (kronisk) |
| Genitale infektioner | Urethritis og cervicitis, som skyldes ciprofloxacin-følsomme *Neisseria gonorrhoeae*  | 500 mg som engangsdosis | 1 dag (engangsdosis) |
| Epididymoorchitis og underlivsbetændelse inlusive tilfælde, som skyldes ciprofloxacin-følsomme *Neisseria gonorrhoeae*  | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | Mindst 14 dage |
| Gastrointestinale og intraabdominale infektioner | Diarré forårsaget af patogene bakterier, herunder *Shigella spp.,* bortset fra *Shigella dysenteriae* type 1 og empirisk behandling af svær rejsediarré | 500 mg to gange daglig | 1 dag |
| Diaré forårsaget af *Shigella dysenteriae* type 1 | 500 mg to gange daglig | 5 dage |
| Diarré forårsaget af *Vibrio cholerae* | 500 mg to gange daglig | 3 dage |
| Tyfus  | 500 mg to gange daglig | 7 dage |
| Intraabdominale infektioner, som skyldes gramnegative bakterier  | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | 5-14 dage |
| Infektioner i hud og bløddele forårsaget af Gram negative bakterier | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | 7 til 14 dage |
| Infektioner i knogler og led | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | Højst i 3 måneder |
| Behandling af infektioner eller profylakse over for infektioner hos patienter med neutropeni.Ciprofloxacin skal gives sammen med andre antibakterielle stoffer i henhold til officielle retningslinjer. | 500 mg to gange daglig op til 750 mg to gange daglig | Behandlingen bør fortsættes i hele perioden patienten har neutropeni. |
| Profylakse ved invasive infektioner, som skyldes *Neisseria meningitidis* | 500 mg som engangsdosis | 1 dag (engangsdosis) |
| Inhalationsanthrax, profylakse efter eksponering og kurativ behandling til patienter, som kan behandles oralt, når det er klinisk hensigtsmæssigt.Behandling skal påbegyndes så hurtigt som muligt efter mistanke om eller bekræftet eksponering. | 500 mg to gange daglig | 60 dage efter bekræftelse af eksponering for *Bacillus anthracis* |

*Pædiatrisk population*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikationer** | **Daglig dosis i mg** | **Behandlingsvarighed****(inklusive evt. parenteral behandling med ciprofloxacin)** |
| Bronkopulmonale infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibrose | 20 mg/kg legemsvægt to gange daglig, maksimalt 750 mg pr. dosis. | 10-14 dage |
| Komplicerede urinvejsinfektioner og akut pyelonephritis | 10 mg/kg op til 20 mg/kg legemsvægt to gange daglig, maksimalt 750 mg pr. dosis. | 10-21 dage |
| Inhalationsanthrax, profylakse efter eksponering og kurativ behandling til patienter, som kan behandles oralt, når det er klinisk hensigtsmæssigt.Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt efter mistanke om eller bekræftet eksponering. | 10 mg/kg op til 15 mg/kg legemsvægt to gange daglig, maksimalt 500 mg pr. dosis. | 60 dage efter bekræftelse af eksponering for *Bacillus anthracis*  |
| Andre svære infektioner | 20 mg/kg legemsvægt to gange daglig, maksimalt 750 mg pr. dosis. | Skal tilpasses infektionstypen |

*Ældre patienter*

 Ældre patienter skal have en dosis, der fastsættes ud fra infektionens alvorlighed og patientens kreatininclearance.

*Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion*

 Anbefalede start- og vedligeholdelsesdoser til patienter med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance[ml/min/ 1,73m²]** | **Serumkreatinin[µmol/l]** | **Oral dosis[mg]** |
| > 60 | < 124 | Se normaldosering. |
| 30-60 | 124-168 | 250-500 mg hver 12. time |
| < 30 | > 169 | 250-500 mg hver 24. time |
| Patienter i hæmodialyse | > 169 | 250-500 mg hver 24. time (efter dialyse) |
| Patienter i peritonealdialyse | > 169 | 250-500 mg hver 24. time |

 Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

 Doseringen til børn med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke undersøgt.

Administration

 Tabletterne skal sluges hele med væske. De kan tages uafhængigt af måltiderne. Hvis de tages på tom mave, absorberes det aktive stof hurtigere. Ciprofloxacin-tabletter kan tages sammen med måltider, der indeholder mælkeprodukter, eller mineralholdige drikkevarer. Ciprofloxacin-tabletter må imidlertid ikke administreres samtidig med mælkeprodukter (f.eks. mælk eller yoghurt) eller drikkevarer tilsat mineraler (f.eks. orangejuice tilsat calcium), der indtages alene uden et måltid. Ciprofloxacin-tabletter bør tages enten mindst 1 til 2 timer før eller mindst 4 timer efter mælkeprodukter eller mineralholdige drikkevarer, der indtages alene uden et måltid, i henhold til anbefalingerne for lægemidler, der indeholder calcium (se pkt. 4.5 ‘Levnedsmidler og mejeriprodukter’.

 I svære tilfælde, eller hvis patienten ikke kan indtage tabletter (f.eks. patienter, som får parenteral ernæring), bør behandlingen påbegyndes med intravenøs ciprofloxacin, indtil det er muligt at skifte til oral indgift.

 Ciprofloxacin-tabletterne må ikke knuses. Derfor er de ikke egnede til voksne og pædiatriske patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletter. Til disse patienter kan en anden formulering (oral suspension) anvendes.

 En glemt dosis bør tages på ethvert tidspunkt op til 6 timer før den næste planlagte dosis. Hvis der er mindre end 6 timer tilbage til den næste planlagte dosis, bør den glemte dosis ikke tages, og behandlingen skal genoptages som foreskrevet med den næste planlagte dosis. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre quinoloner eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
* Samtidig indgift af ciprofloxacin og tizanidin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Anvendelsen af ciprofloxacin bør undgås hos patienter, der tidligere har oplevet alvorlige bivirkninger, når de brugte præparater, der indeholdt quinolon eller fluoroquinolon (se pkt. 4.8). Behandling af disse patienter med ciprofloxacin bør kun påbegyndes, hvis der ikke findes alternative behandlingsmuligheder, og efter en nøje vurdering af benefit/risk-forholdet (se også pkt. 4.3).

*Langvarige, invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger*Meget sjældne tilfælde af langvarige (fortsætter i måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker forskellige, nogle gange flere, kropssystemer (det muskuloskeletale system, nervesystemet, psyken og sanseorganer) er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner, uanset alder og præeksisterende risikofaktorer. Ciprofloxacin skal omgående seponeres ved de første tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning.

*Alvorlige infektioner og blandingsinfektioner med Gram-positive og anaerobe patogener*

Ciprofloxacin egner sig ikke til monoterapi af svære infektioner og infektioner, som kan skyldes Gram-positive eller anaerobe patogener. Ved sådanne infektioner skal ciprofloxacin gives sammen med andre relevante antibakterielle midler.

*Streptokokinfektioner (herunder Streptococcus pneumonia)*

Ciprofloxacin må ikke anvendes til behandling af streptokokinfektioner på grund af utilstrækkelig effekt.

*Genitale infektioner*

Urethritis, cervicitis, epididymoorchitis og underlivsbetændelse kan være forårsaget af fluoroquinolonresistente *Neisseria gonorhoeae*.

Ciprofloxacin bør derfor udelukkende anvendes til behandling af urethritis eller cervicitis, medmindre ciprofloxacinresistente *Neisseria gonorhoeae* isolater kan udelukkes.

Ved den empiriske behandling af epididymoorchitis og underlivsbetændelse bør ciprofloxacin kun overvejes i kombination med et andet antibakterielt middel (f.eks. et cephalosporin), medmindre ciprofloxacinresistente *Neisseria gonorhoeae* kan udelukkes på grund af lokale prævalensdata. Hvis infektionen ikke er lindret i løbet af 3 dage, skal det overvejes at skifte til en anden behandling.

*Intra-abdominale infektioner*

Der er begrænsede data om effekten af ciprofloxacin til behandling af postoperative intra-abdominale infektioner.

*Rejsediarré*

Ved valget af ciprofloxacin skal der tages hensyn til resistensen over for ciprofloxacin hos relevante patogener i de lande, der besøges.

*Infektioner i knogler og led*

Ciprofloxacin bør anvendes i kombination med andre antibakterielle lægemidler, afhængigt af resultaterne af de mikrobiologiske undersøgelser.

*Inhalationsanthrax*

Anvendelse hos mennesker er baseret på data om følsomhed fra *in -vitro*-forsøg og på data fra dyreforsøg samt begrænsede oplysninger fra brug hos mennesker. Behandlende læger skal henholde sig til national og/eller international konsensusdokumentation omhandlende behandling af anthrax.

*Pædiatrisk population*

Anvendelse af ciprofloxacin til børn og unge skal ske i henhold til tilgængelig officiel vejledning. Ciprofloxacin-behandling må kun påbegyndes af en læge, der har erfaring i behandling af cystisk fibrose og/eller svære infektioner hos børn og unge.

Det er vist, at ciprofloxacin kan forårsage artropati i de vægtbærende led hos ikke fuldt udvoksede dyr. Sikkerhedsdata fra et randomiseret, dobbeltblindet studie om brug af ciprofloxacin til børn (ciprofloxacin: n = 335, gennemsnitsalder = 6,3 år; referencegruppe: n = 349, gennemsnitsalder = 6,2 år, aldersområde: 1 til 17 år) viste en hyppighed af formodet lægemiddelrelateret artropati (bedømt ud fra ledrelaterede kliniske symptomer) efter dag +42 på hhv. 7,2 % og 4,6 %. Efter 1-års follow-up var den lægemiddelrelaterede hyppighed af artropati hhv. 9,0 % og 5,7 %. Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne i stigningen over tid af lægemiddelrelateret artropati. På grund af bivirkninger, som kan være relateret til led og/eller det omgivende væv, bør behandlingen kun påbegyndes efter en omhyggelig vurdering af risici og fordele (se pkt. 4.8).

*Bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose*

Kliniske studier har inkluderet børn og unge i alderen 5–17 år. Der foreligger mere begrænsede erfaringer om behandling af børn mellem 1 og 5 år.

*Komplicerede urinvejsinfektioner og pyelonephritis*

Det bør overvejes at behandle urinvejsinfektioner med ciprofloxacin, når andre behandlinger ikke kan bruges. Behandlingen bør initieres på grundlag af resultater fra de mikrobiologiske undersøgelser. Kliniske studier har inkluderet børn og unge i alderen 1–17 år.

*Andre specifikke svære infektioner*

Andre svære infektioner kan, i henhold til officielle vejledninger, eller efter en omhyggelig vurdering af risici og fordele, eller i overensstemmelse med mikrobiologiske undersøgelser, hvis andre behandlinger ikke kan bruges eller efter svigt af konventionel behandling, behandles med ciprofloxacin.

Brugen af ciprofloxacin til behandling af specifikke svære infektioner, bortset fra behandling af infektionerne nævnt ovenfor, er ikke undersøgt i kliniske studier, og de kliniske erfaringer er begrænsede. Der skal derfor udvises forsigtighed ved behandling af patienter med sådanne infektioner.

*Hypersensitivitet*

Hypersensitivitet og allergiske reaktioner, herunder anafylaksi og anafylaktoide reaktioner, kan forekomme efter en enkelt dosis (se pkt. 4.8) og kan være livstruende. Hvis dette sker, skal behandlingen med ciprofloxacin seponeres, og der skal påbegyndes passende medicinsk behandling.

*Det muskuloskeletale system*

Ciprofloxacin bør generelt ikke bruges til patienter, som har haft senelidelser relateret til behandling med quinoloner. Ciprofloxacin kan dog i meget sjældne tilfælde ordineres til behandling af visse svære infektioner efter mikrobiologisk dokumentation af den kausale organisme og en vurdering af risici og fordele. Dette gælder især, hvis standard­behandlingen har svigtet, eller der er bakteriel resistens, hvor de mikrobiologiske data berettiger anvendelsen af ciprofloxacin.

*Tendinitis og seneruptur*Tendinitis og seneruptur (især, men ikke begrænset til akillessenen), nogle gange bilateralt, kan forekomme så tidligt som indenfor 48 timer efter behandlingsstart med quinoloner og fluoroquinoloner, og der er blevet rapporteret forekomster selv op til flere måneder efter seponering af behandlingen. Risikoen for tendinitis og seneruptur er øget hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, patienter med transplantation af solide organer og patienter, der samtidigt behandles med kortikosteroider. Derfor bør samtidig brug af kortikosteroider undgås.

Ved det første tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse, inflammation) skal behandlingen med ciprofloxacin seponeres, og der skal overvejes alternativ behandling. Det/de påvirkede lem(mer) skal behandles på passende vis (f.eks. immobilisering). Der må ikke bruges kortikosteroider, hvis der opstår tegn på tendinopati.

*Myasthenia gravis*

Ciprofloxacin skal bruges med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis, da symptomerne kan forværres (se pkt. 4.8).

*Fotosensitivitet*

Det er vist, at ciprofloxacin kan forårsage fotosensitivitetsreaktioner. Patienter, som tager ciprofloxacin, skal rådes til at undgå direkte udsættelse for stærkt sollys eller UV-stråling under behandlingen (se pkt. 4.8).

*Krampeanfald*

Ciprofloxacin og andre quinoloner er kendte for at kunne udløse krampeanfald eller sænke krampetærsklen. Der er rapporteret tilfælde med status epilepticus. Ciprofloxacin skal bruges med forsigtighed hos patienter med sygdomme i centralnervesystemet, som kan prædisponere for krampeanfald. Hvis der forekommer krampeanfald, skal ciprofloxacin seponeres (se pkt. 4.8).

 *Psykiatriske lidelser*

Der kan forekomme psykiatriske reaktioner selv efter første indgift af ciprofloxacin. I sjældne tilfælde kan en depression eller psykose udvikle sig til forestillinger/tanker om selvmord efterfulgt af selvmordsforsøg eller fuldbyrdet selvmord. Hvis depression, psykotiske reaktioner, selvmordsrelaterede tanker eller adfærd opstår, skal ciprofloxacin seponeres.

*Perifer neuropati*Tilfælde af sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati, der medførte paræstesi, hypoæstesi, dysæstesi eller svaghed, er blevet rapporteret hos patienter, der fik quinoloner og fluoroquinoloner. Patienter i behandling med ciprofloxacin skal instrueres i at kontakte deres læge, før de fortsætter behandlingen, hvis de udvikler symptomer på neuropati, som f.eks. smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghed for at forebygge udviklingen af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

*Hjertelidelser*

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelsen af fluoroquinoloner, inklusiv ciprofloxacin, hos patienter med kendte risikofaktorer for QT-forlængelse, som for eksempel:

* + Medfødt langt QT-syndrom
	+ Samtidig behandling med lægemiddelstoffer som er kendt for at forlænge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
	+ Ukorrigeret elektrolytubalance (f.eks. hypokaliæmi, hypomagnesiæmi)
	+ Hjertesygdom (f.eks. hjertesvigt, myokardieinfarkt, bradykardi)

 Ældre patienter og kvinder kan være mere følsomme over for lægemidler, der forlænger QTc-intervallet. Der skal derfor udvises forsigtighed ved anvendelse af fluoroquinoloner, herunder ciprofloxacin, til disse patienter (se pkt. 4.2 Ældre, pkt. 4.5, pkt. 4.8 og pkt. 4.9).

*Aortaaneurisme og -dissektion samt hjerteklapinsufficiens*

Der er i epidemiologiske studier rapporteret en øget risiko for aortaaneurisme og ‑dissektion, især hos ældre patienter og for aortaklap- og mitralklapinsufficiens efter indtagelse af fluorquinoloner. Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder tilfælde med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere af hjerteklapperne hos patienter, der får fluoroquinoloner (se pkt. 4.8).

Derfor bør fluorquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk‑forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismer, eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter med tidligere diagnosticeret aortaaneurisme og/eller dissektion eller hjerteklapsygdom eller ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer eller tilstande, der prædisponerer

* + for både aortaaneurisme og ‑dissektion og hjerteklapinsufficiens (f.eks. bindevævssygdomme såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turner syndrom, Behçets sygdom, hypertension, reumatoid artrit) eller
	+ for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks vaskulære sygdomme såsom Takayasus arteritis eller kæmpecelle arteritis, eller kendt aterosklerose eller Sjögrens syndrom) eller
	+ for hjerteklapinsufficiens (f.eks infektiøs endokarditis).

Risikoen for aortaaneurisme og -dissektion og ruptur heraf kan også være forhøjet hos

patienter, der samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

I tilfælde af pludselige smerter i maven, brystet eller ryggen bør patienterne rådes til at tage på skadestuen øjeblikkeligt.

Patienterne skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp i tilfælde af akut dyspnø, nyt

tilfælde af hjertebanken eller ved udvikling af ødem i abdomen eller underekstremiteterne

*Dysglykæmi*

Som for alle quinoloner er der rapporteret forstyrrelser i blodglukose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi (se pkt. 4.8), sædvanligvis hos diabetespatienter, der får samtidig behandling med et oralt hypoglykæmisk middel (f.eks. glibenclamid) eller med insulin. Tilfælde af hypoglykæmisk koma er blevet rapporteret. Det anbefales at monitorere blodglucose nøje hos diabetespatienter.

*Mave-tarm-kanalen*

Hvis der forekommer svær og vedvarende diarré under eller efter behandlingen (selv efter flere ugers behandling), kan det være tegn på en antibiotika-associeret colitis (livstruende med evt. fatalt udfald), som kræver omgående behandling (se pkt. 4.8). I sådanne tilfælde skal ciprofloxacin omgående seponeres, og passende behandling skal påbegyndes. I denne situation er antiperistaltiske lægemidler kontraindiceret.

*Nyrer og urinveje*

Der er indberettet tilfælde med krystalluri i forbindelse med brugen af ciprofloxacin (se pkt. 4.8). Patienter, som får ciprofloxacin, skal være godt hydrerede og stærk alkalisering af urinen bør undgås.

*Nedsat nyrefunktion*

Da ciprofloxacin hovedsageligt udskilles uændret via nyrerne, er det nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2) for at undgå en stigning i bivirkningerne som følge af akkumuleret ciprofloxacin.

*Lever og galdeveje*

Der er indberettet tilfælde af levernekrose og livstruende leversvigt efter anvendelse af ciprofloxacin (se pkt. 4.8). Hvis der optræder symptomer på leversygdom (f.eks. anoreksi, gulsot, mørkfarvet urin, kløe eller abdominal ømhed), skal behandlingen seponeres.

*Synsforstyrrelser*

Hvis synet forringes eller der forekommer nogen påvirkning af øjnene, bør en øjenlæge straks konsulteres.

*Glucose-6-phosphat dehydrogenase-mangel*

Hos patienter med glucose-6-phosphat dehydrogenase-mangel er der indberetninger om hæmolytiske reaktioner ved behandling med ciprofloxacin. Derfor bør ciprofloxacin undgås hos disse patienter, med mindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici. I dette tilfælde skal patienterne overvåges for evt. optræden af hæmolyse.

*Resistens*

Under eller efter et behandlingsforløb med ciprofloxacin kan bakterier, der viser resistens over for ciprofloxacin, isoleres, med eller uden klinisk tydelig superinfektion. Der kan være en særlig risiko for ciprofloxacin-resistente bakterier ved længere behandlingsforløb og ved behandling af nosokomielle infektioner og/eller infektioner, der skyldes *Staphylococcus-* og *Pseudomonas*-arter.

*Cytokrom P450*

Ciprofloxacin hæmmer CYP1A2 og kan derfor medføre øgede serumkoncentrationer af lægemidler, som gives samtidigt, og som metaboliseres af dette enzym (f.eks. teofyllin, clozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Samtidig indtagelse af ciprofloxacin og tizanidin er kontraindiceret. Patienter, som tager disse stoffer samtidig med ciprofloxacin, skal derfor monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn på overdosering, og der skal om nødvendigt foretages serumkoncentrationsbestemmelser (f.eks. for teofyllin) (se pkt. 4.5).

*Methotrexat*

Ciprofloxacin og methotrexat må ikke bruges samtidigt (se pkt. 4.5).

*Interaktioner med bakterielle undersøgelse*

Ciprofloxacin har nogen *in vitro* aktivitet overfor mykobakterier. *Mycobacterium tuberculosis* kan derfor give falsk negative bakteriologiske testresultater i prøver fra patienter, som tager ciprofloxacin.

*Hjælpestoffer*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Lægemidler som er kendt for at forlænge QT-intervallet*

Ciprofloxacin bør, som andre fluoroquinoloner, anvendes med forsigtighed til patienter som er i behandling med lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet (f.eks. klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se pkt. 4.4).

 Virkningen af andre lægemidler på ciprofloxacin

*Dannelse af chelatkompleks*

 Samtidig indgift af oral ciprofloxacin og lægemidler, som indeholder multivalente kationer, og mineraltilskud (f.eks. calcium, magnesium, aluminium, jern), phosphatbundne polymerer (f.eks. sevelamer eller lanthanumcarbonat), sucralfat eller antacida og stærkt bufrede lægemidler (f.eks. didanosintabletter), som indeholder magnesium, aluminium eller calcium, nedsætter absorptionen af ciprofloxacin. Ciprofloxacin skal derfor indtages enten 1-2 timer før eller mindst 4 timer efter indtagelsen af disse præparater. Denne restriktion vedrører ikke gruppen af H2-receptor-blokerende antacida.

*Levnedsmidler og mejeriprodukter*

 Calciumindholdet i kosten som en del af et måltid påvirker ikke absorptionen af ciprofloxacin (oral) væsentligt. Derfor kan ciprofloxacin-tabletter tages sammen med måltider, der indeholder mælkeprodukter, eller mineralholdige drikkevarer. Derimod kan ciprofloxacin-tabletter administreret samtidig med mælkeprodukter eller drikke tilsat mineraler (f.eks. mælk, yoghurt, orangejuice tilsat calcium), når disse produkter eller drikkevarer indtages alene uafhængigt af måltider, reducere absorptionen af ciprofloxacin.

 Samtidig administration af ciprofloxacin-tabletter og mælkeprodukter eller mineralholdige drikkevarer, der indtages alene uafhængigt af måltider, bør derfor undgås, og ciprofloxacin-tabletterne bør administreres enten 1-2 timer før eller mindst 4 timer efter indtagelse af mælkeprodukter eller mineralholdige drikkevarer, når disse produkter eller drikkevarer tages alene uafhængigt af måltider, som det anbefales for lægemidler, der indeholder calcium (se pkt. 4.2). Se også afsnittet 'Dannelse af chelatkompleks' ovenfor.

*Probenecid*

 Probenecid interfererer med den renale udskillelse af ciprofloxacin. Samtidig indgift af probenecid og ciprofloxacin øger serumkoncentrationerne af ciprofloxacin.

 *Metoclopramid*

 Metoclopramid fremskynder absorptionen af oral ciprofloxacin, hvilket resulterer i en kortere tid til opnåelse af maksimum plasmakoncentrationer. Der blev ikke konstateret nogen effekt på ciprofloxacins biotilgængelighed.

 *Omeprazol*

 Samtidig indgift af lægemidler indeholdende ciprofloxacin og omeprazol resulterer i en let reduktion af ciprofloxacins Cmax and AUC.

 Virkningen af ciprofloxacin på andre lægemidler

*Tizanidin*

 Tizanidin må ikke gives sammen med ciprofloxacin (se pkt. 4.3). I et klinisk studie med raske forsøgspersoner steg serumkoncentrationerne af tizanidin (Cmax øges 7 gange, interval: 4-21 gange; AUC øges 10 gange, interval: 6-24 gange), når det blev givet samtidigt med ciprofloxacin. Stigninger i serumkoncentrationerne af tizanidin er forbundet med en forstærket hypotensiv og sedativ virkning.

*Methotrexat*

 Den renale, tubulære transport af methotrexat kan hæmmes af samtidig indgift af ciprofloxacin. Det kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af methotrexat og øge risikoen for methotrexat-relaterede toksiske reaktioner. Må ikke indgives samtidigt (se pkt. 4.4).

*Teofyllin*

 Samtidig indgift af ciprofloxacin og teofyllin kan forårsage en uønsket stigning i serumkoncentrationen af teofyllin. Dette kan medføre teofyllininducerede bivirkninger, som i sjældne tilfælde kan være livstruende eller fatale. Ved kombinationsbehandling, skal teofyllinkoncentrationerne kontrolleres, og teofyllindosis skal om nødvendigt nedsættes (se pkt. 4.4).

*Andre xanthinderivativer*

 Ved samtidig indgift af ciprofloxacin og koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin) er der rapporteret forhøjede serumkoncentrationer af disse xanthinderivativer.

*Phenytoin*

 Samtidig indgift af ciprofloxacin og phenytoin kan medføre forhøjede eller nedsatte serumkoncentrationer af phenytoin. Derfor bør plasmakoncentrationen af lægemidlet monitoreres.

 *Ciclosporin*

 Der blev observeret en forbigående stigning i koncentrationen af serum kreatinin, når lægemidler indeholdende ciprofloxacin og ciclosporin blev indgivet samtidig. Det er derfor nødvendigt at kontrollere serum creatinin-koncentrationerne hyppigt (to gange ugentligt) hos disse patienter.

*Orale antikoagulantia*

 Samtidig indgift af ciprofloxacin og en vitamin K-antagonist som warfarin kan forstærke den antikoagulante virkning. Risikoen kan variere med den underliggende infektion, alder og patientens almentilstand. Det er derfor svært at vurdere ciprofloxacins bidrag til stigningen i INR (international normaliseret ratio). INR skal derfor overvåges hyppigt under og kort efter samtidig indgift af ciprofloxacin og orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, acenocumarol, phenprocoumon eller fluindion).

 *Glibenclamid*

 I særlige tilfælde kan samtidig indgift af lægemidler indeholdende ciprofloxacin og glibenclamid forstærke glibenclamids virkning (hypoglykæmi).

 *Duloxetin*

 I kliniske studier blev det påvist, at samtidig brug af duloxetin og stærke hæmmere af CYP450 1A2-isozym såsom fluvoxamin kan resultere i en stigning i duloxetins AUC og Cmax. Selv om der ikke foreligger kliniske data om en potentiel interaktion med ciprofloxacin, kan lignende virkninger forventes ved samtidig indgift (se pkt. 4.4).

*Ropinirol*

 I et klinisk studie er det vist, at samtidig indgift af ropinirol og ciprofloxacin, en moderat hæmmer af isoenzym CYP450 1A2, medfører en stigning i Cmax og AUC for ropinirol på hhv. 60 % og 84 %. Monitorering af ropinirole-relaterede bivirkninger og dosisjustering, hvis det synes hensigtsmæssigt, anbefales derfor under og kort efter samtidig indgift med ciprofloxacin (se pkt. 4.4).

 *Lidocain*

 Hos raske forsøgspersoner blev det påvist, at samtidig brug af lægemidler indeholdende lidocain og ciprofloxacin, en moderat CYP450 1A2 isozym-hæmmer, reducerer clearance af intravenøs lidocain med 22 %. Selvom lidocain-behandling var veltolereret, kan der ved samtidig indgift med ciprofloxacin forekomme interaktion medfulgt af bivirkninger.

*Clozapin*

Efter samtidig indgift af 250 mg ciprofloxacin og clozapin i 7 dage, steg serumkoncentra-tionerne af clozapin og *N*-desmetylclozapin med hhv. 29 % og 31 %. Der bør foretages klinisk overvågning og passende dosisjustering af clozapin under og kort efter samtidig indgift af ciprofloxacin (se pkt. 4.4).

*Sildenafil*

 Sildenafils Cmax og AUC øgedes ca. to gange hos raske forsøgspersoner efter en oral dosis på 50 mg indgivet samtidig med 500 mg ciprofloxacin. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ciprofloxacin ordineres samtidig med sildenafil, idet der tages hensyn til risici og fordele.

*Agomelatin*

Det blev i kliniske studier påvist at fluvoxamin, en stærk CYP450 1A2 isozym-hæmmer, markant nedsætter metaboliseringen af agomelatin, hvilket resuleterede i at eksponeringen af agomelatin blev øget 60 gange. Selv om der ikke foreligger kliniske data om en potentiel interaktion med ciprofloxacin, en moderat CYP450 1A2 isozym-hæmmer, kan lignende virkninger forventes ved samtidig indgift (se pkt. 4.4).

*Zolpidem*

Samtidig indgift med ciprofloxacin kan medføre øgede blodkoncentrationer af zolpidem. Samtidig indgift anbefales derfor ikke.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

 De oplysninger, der er tilgængelige vedrørende indgift af ciprofloxacin til gravide kvinder, tyder ikke på misdannelser eller foetotoksicitet af ciprofloxacin. Dyreforsøg tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet. Hos unge og prænatale dyr, som var udsat for quinoloner, er der set effekt på umodent brusk. Det kan derfor ikke udelukkes, at lægemidlet kan forårsage skade på ledbrusken i den humane immature organisme/foster (se pkt. 5.3).

 Som en sikkerhedsforanstaltning bør anvendelse af ciprofloxacin under graviditet derfor undgås.

*Amning*

Ciprofloxacin udskilles i modermælk. Ciprofloxacin bør ikke anvendes under amning på grund af den potentielle risiko for skader på ledbrusken.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ciprofloxacin kan påvirke reaktionstiden på grund af dets neurologiske virkninger. Derfor kan evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner være forringet.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige indberettede bivirkninger er kvalme og diarré, som påvirker mindre end 3 % af patienterne.

Nedenstående tabel angiver de bivirkninger, der er set ved ciprofloxacin i kliniske studier og efter markedsføringen (oral, intravenøs og sekventiel behandling). Bivirkningerne er sorteret efter kategori og hyppighed. Hyppighedsanalysen er baseret på oplysninger fra både oral og intravenøs indgift af ciprofloxacin.

| **MedDRA****Organklasse-system** | **Almindelig** **≥ 1/100 til < 1/10** | **Ikke almindelig****≥ 1/1.000 til****< 1/100** | **Sjælden****≥ 1/10.000 til** **< 1/1.000** | **Meget sjælden****< 1/10.000** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  | Mykotiske superinfek­tioner |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Eosinofili | LeukopeniAnæmiNeutropeniLeukocytoseTrombocyto­peniTrombocyt­æmi | Hæmolytisk anæmiAgranulocy-tosePancytopeni (livstruende)Knoglemarvs-depression (livstruende)  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Allergisk reaktionAllergisk ødem/angio­ødem | Anafylaktisk reaktionAnafylaktisk shock (livstruende) (se pkt. 4.4)Serumsyg-domslignende reaktion |  |
| **Endokrine lidelser** |  |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af anti-diuretisk hormon (SIADH) |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Anoreksi | HyperglykæmiHypoglykæmi (se pkt. 4.4) |  | Hypoglykæmisk koma (se pkt. 4.4) |
| **Psykiske forstyrrelser\***  |  | Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation | Konfusion og desorienteringAngstAbnorme drømmeDepression(potentielt kulminerende i selvmordstanker/selvmords­forsøg og fuldbyrdet selvmord) (se pkt. 4.4)Hallucination­er | Psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvmords-tanker/selv-mordsforsøg og fuldbyrdet selvmord)(se pkt. 4.4) |  |
| **Nervesystemet\*** |  | HovedpineSvimmelhedSøvnforstyr­relser Smagsforstyr­relser | Par- og dysaesthesiHypoaesthesiTremorKrampeanfald (inkl. status epilepticus) (se pkt. 4.4)Vertigo | MigræneKoordinations-forstyrrelserGangforstyr-relser Olfaktoriske nervesyg-dommeIntrakraniel hypertension og pseudo­tumor cerebri | Perifer neuropati og polyneuropati(se pkt. 4.4) |
| **Øjne\***  |  |  | Synsforstyrrelser (f.eks. diplopi) | Forvrænget farvesyn  |  |
| **Øre og labyrint\*** |  |  | TinnitusTab af hørelse/nedsat hørelse |  |  |
| **Hjerte\*\*** |  |  | Takykardi |  | Ventrikulær arytmi og torsade de pointes (overvejende rapporteret hos patienter med risikofaktorer for QT-forlængelse), EKG QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.9). |
| **Vaskulære sygdomme\*\*** |  |  | VasodilatationHypotensionSynkope | Vasculitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  |  | Dyspnø (herunder astmatisk tilstand) |  |  |
| **Gastrointesti-nale sygdomme** | KvalmeDiarré | OpkastningMave- og abdominal­smerterDyspepsiFlatulens | Antibiotika­associeret colitis (meget sjældent med evt. fatalt udfald) (se pkt. 4.4) | Pankreatitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  | Stigning i transaminaserØget bilirubin | Nedsat leverfunktioncholestatisk icterusHepatitis  | Levernekrose (meget sjældent progredierende til livstruende leversvigt)(se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | UdslætPruritusUrticaria | Fotosensitivi­tetsreaktioner (se pkt. 4.4) | PetekkierErythema multiforme Erythema nodosumStevens-Johnson’s syndrom (potentielt livstruende)Toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende) | Akut generaliseret exanthematøs pustolosis (AGEP)Lægemiddel­reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv\*** |  | Muskel- og skeletsmerter (f.eks. ekstremitets­smerter, rygsmerter og brystsmerter)Artralgi | MyalgiArtritisØget muskeltonus og muskelkramper | Muskelsvag-hedTendinitisSeneruptur (fortrinsvis akillessenen) (se pkt. 4.4)Exacerbation af symptomer på myasthenia gravis (se pkt. 4.4) |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | Nedsat nyrefunktion | NyresvigtHæmaturiKrystalluri (se pkt. 4.4)Tubulointerstitiel nephritis |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet\*** |  | AsteniFeber | ØdemerSvedtendens (hyperhidrosis) |  |  |
| **Undersøgelser** |  | Stigning i basisk fosfatase i blodet | Øget amylase |  | Forhøjet international normaliseret ratio (hos patienter behandlet med vitamin K-antagonister) |

\* Meget sjældne tilfælde af langvarige (op til måneder eller år), invaliderende og potentielt irreversible alvorlige bivirkninger, der påvirker flere, nogle gange mange, systemorganklasser og sanser (herunder reaktioner såsom tendonitis, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, gangforstyrrelse, neuropatier forbundet med paræstesi, depression, træthed, hukommelsessvigt, søvnforstyrrelser og nedsat hørelse, syn, smags- og lugtesans) er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af quinoloner og fluoroquinoloner, i nogle tilfælde uanset præeksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

\*\* Der er rapporteret om tilfælde af aortaaneurisme og -dissektion, i nogle tilfælde kompliceret af ruptur (herunder med dødelig udgang), og om insufficiens af en eller flere hjerteklapper hos patienter behandlet med fluoroquinoloner (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Hyppigheden af ovennævnte artropati (artralgi, arthritis) refererer til data, som stammer fra studier hos voksne. Det er indberettet, at artropati forekommer almindeligt hos børn (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Det er indberettet, at en overdosis på 12 g har medført lette toksiske symptomer. Det er indberettet, at en akut overdosis på 16 g har medført akut nyresvigt.

Symptomerne på overdosering omfatter: svimmelhed, tremor, hovedpine, træthed, krampeanfald, hallucinationer, konfusion, maveubehag, nedsat nyre- og leverfunktion samt krystalluri og hæmaturi. Der er beskrevet reversibel nyretoksicitet.

Bortset fra rutinemæssige nødforanstaltninger, f.eks. gastrisk tømning efterfulgt af medicinsk kul, bør nyrefunktionen overvåges herunder urinens pH, og om nødvendigt øge surhedsgraden af urinen, for at undgå krystalluri. Det skal sørges for at patienterne er godt hydrerede. Antacida, der indeholder calcium eller magnesium, kan teoretisk nedsætte adsorptionen af ciprofloxacin ved overdoser.

Det er kun en mindre mængde ciprofloxacin (< 10 %), der elimineres ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Ved overdosis skal der indledes symptomatisk behandling. Der bør laves EKG monitorering, pga. mulig QT-forlængelse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, fluorochinoloner, ATC-kode: J 01 MA 02.

 *Virkningsmekanisme*

 Som et fluorquinolon-antibiotikum udøver ciprofloxacin sin baktericide virkning ved at hæmme både type II topo-isomerase (DNA-gyrase) og topo-isomerase IV, som er nødvendig for bakteriel DNA-replikation, transskription, genopretning og rekombination.

 *PK/PD-forholdet*

 Virkningen afhænger hovedsageligt af hhv. forholdet mellem den maksimale koncentration i serum (Cmax) og den minimale hæmmende koncentration (MIC) af ciprofloxacin for et bakterielt patogen og af forholdet mellem henholdsvis arealet under kurven (AUC) og MIC.

 *Resistens*

 *In vitro*-resistens over for ciprofloxacin kan erhverves gennem en trinvis proces af mutationer af både DNA gyrase og topoisomerase IV. Graden af krydsresistens mellem ciprofloxacin og andre fluoroquinoloner, der hidrører herfra, er variabel. Enkelte mutationer resulterer nødvendigvis ikke i klinisk resistens, men multiple mutationer resulterer generelt i klinisk resistens over for flere eller alle aktive substanser inden for klassen.

 Impermeabilitet og/eller resistens, som følge af påvirkning af mekanismen af effluks­pumpen for den aktive substans, kan have forskellig virkning på følsomheden over for fluoroquinoloner, hvilket afhænger af de fysiokemiske egenskaber for forskellige aktive substanser inden for klassen og affiniteten af transportsystemerne for hver aktiv substans. Alle *in vitro*-mekanismer for resistens ses almindeligvis i kliniske isolater. Resistensmekanismer, som inaktiverer andre antibiotika, som f.eks. permeationsbarrierer (almindelig hos *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer, kan påvirke følsomheden over for ciprofloxacin.

 Der er rapporteret plasmidmedieret resistens kodet via qnr-gener.

 Antibakterielt spektrum

 Breakpoints adskiller følsomme stammer fra stammer med intermediær følsomhed og de sidste fra resistente stammer:

EUCAST-rekommendationer

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mikroorganisme** | **Følsomhed** | **Resistens** |
| *Enterobacteria* | S ≤ 0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *Salmonella* spp | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| *Pseudomonas* spp | S ≤ 0,5 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *Acinetobacter* spp | S ≤ 1 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Staphylococcus* spp.1 | S ≤ 1 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | S ≤ 0,125 mg/l | R > 0,125 mg/l |
| *Neisseria gonorrhoeae* | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| *Neisseria meningitidis* | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,03 mg/l |
| Ikke-artsrelaterede breakpoints\* | S ≤  0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *1Staphylococcus* spp. – breakpoints for ciprofloxacin refererer til højdosisbehandling. \*Ikke-artsrelaterede breakpoints er primært blevet bestemt på grundlag af PK/PD-data, og er uafhængige af fordelingerne af MIC for specifikke arter. De skal kun bruges for arter, som ikke har fået et arts-specifikt breakpoint, og ikke for de arter, hvor testning af følsomhed ikke anbefales. |

 Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskeligt, især ved behandling af svære infektioner. Ekspertrådgivning bør om nødvendigt søges, hvis den lokale prævalens af resistens er således, at anvendeligheden af lægemidlet ved visse infektioner er tvivlsom.

 Inddeling af relevante arter efter ciprofloxacinfølsomhed (se pkt. 4.4 vedrørende Streptokokarter).

|  |
| --- |
| **ALMINDELIGE FØLSOMME ARTER** |
| Aerobe Gram-positive mikroorganismer*Bacillus anthracis* (1*)* |
| Aerobe Gram-negative mikroorganismer*Aeromonas* spp.*Brucella* spp.*Citrobacter koseri**Francisella tularensis**Haemophilus ducreyi**Haemophilius influenzae\***Legionella* spp*.Moraxella catarrhalis\***Neisseria meningitidis**Pasteurella* spp*.**Salmonella* spp*.\*Shigella* spp*.\*Vibrio* spp*.**Yersinia pestis* |
| Anaerobe mikroorganismer*Mobiluncus* |
| Andre mikroorganismer*Chlamydia trachomatis* ($)*Chlamydia pneumoniae* ($)*Mycoplasma hominis* ($)*Mycoplasma pneumoniae* ($) |
| **ARTER, HVOR ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM** |
| Aerobe Gram-positive mikroorganismer*Enterococcus faecalis* ($)*Staphylococcus* spp*. \** (2) |
| Aerobe Gram-negative mikroorganismer*Acinetobacter baumannii+**Burkholderia cepacia+\***Campylobacter* spp*.+\***Citrobacter freundii\***Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae\***Escherichia coli\***Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae\***Morganella morganii\***Neisseria gonorrhoeae\***Proteus mirabilis\***Proteus vulgaris\***Providencia* spp*.**Pseudomonas aeruginosa\***Pseudomonas fluorescens**Serratia marcescens\** |
| Anaerobe mikroorganismer*Peptostreptococcus* spp*.**Propionibacterium acnes* |
| **ORGANISMER MED NATURLIG RESISTENS** |
| Aerobe Gram-positive mikroorganismer*Actinomyces**Enteroccus faecium**Listeria monocytogenes* |
| Aerobe Gram-negative mikroorganismer*Stenotrophomonas maltophilia* |
| Anaerobe mikroorganismer*Undtaget ovennævnte*  |
| Andre mikroorganismer*Mycoplasma genitalium**Ureaplasma urealitycum* |
| \* Der er dokumenteret klinisk effekt for følsomme isolater ved godkendte indikationer+ Resistensgrad ≥ 50 % i et eller flere EU-lande($): Naturlig intermediær følsomhed i fravær af erhvervet resistensmekanisme(1): Der er foretaget studier ved eksperimentelle infektioner hos dyr efter inhalation af *Bacillus anthracis* sporer; disse studier viser, at tidlig antibiotikabehandling efter eksponering, forhindrer sygdommen, hvis behandlingen tilpasses til at mindske antallet af sporer i organismen med den infektive dosis. To måneders behandling af voksne med oral ciprofloxacin i en dosis på 500 mg to gange daglig anses for effektiv til at forebygge anthraxinfektioner hos mennesker. Den behandlende læge henvises til nationale og/eller internationale konsensusdokumenter vedrørende behandling af anthrax.(2): Methicillinresistente *S. aureus* viser meget hyppigt samme resistens over for fluoroquinoloner. Resistensgraden over for methicillin er fra 20 til 50 % for alle stafylokokarter, og er normalt højere i nosocomiale isolater.  |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift af enkeltdoser på henholdsvis 250 mg, 500 mg og 750 mg ciprofloxacintabletter er ciprofloxacin hurtigt i udstrakt grad absorberet, hovedsageligt fra tyndtarmen. Den maksimale serumkoncentration nås efter 1–2 timer.

Efter enkeltdoser på 100–750 mg blev der nået dosisafhængige maksimale serumkoncentrationer (Cmax) mellem 0,56 og 3,7 mg/l. Serumkoncentrationer stiger proportionelt med doser op til 1000 mg.

Den absolutte biotilgængelighed er ca. 70–80 %.

En oral dosis på 500 mg hver 12. time har vist at give et areal under serumkoncentrations­kurven (AUC), som er ækvivalent med AUC efter en intravenøs infusion af 400 mg ciprofloxacin givet over 60 minutter hver 12. time.

*Fordeling*

 Ciprofloxacin har en lav proteinbinding (20–30 %). Ciprofloxacin findes overvejende uioniseret i plasma og har i steadystate et stort distributionsvolumen på 2–3 l/kg legemsvægt. Ciprofloxacin når høje koncentrationer i mange væv som f.eks. lungevæv (epitelvæske, alveolære makrofager, biopsivæv), bihuler og inflammerede læsioner (cantharides blistervæske) og urogenitalsystemet (urinveje, prostata, endometrium), hvor totalkoncentrationerne kan overstige plasmakoncentrationerne.

Biotransformation

 Der er fundet lave koncentrationer af fire metabolitter, som blev identificeret som: desethylenciprofloxacin (M1), sulphociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) og formylciprofloxacin (M4). Metabolitterne viser antibakteriel aktivitet *in vitro*, men svagere end moderstoffet.

 Ciprofloxacin er kendt for at være en moderat hæmmer af CYP 450 1A2-isoenzymer.

Elimination

 Ciprofloxacin udskilles overvejende uændret, både renalt og i mindre grad fækalt. Eliminationshalveringstiden i serum er ca. 4–7 timer hos patienter med normal nyrefunktion.

|  |
| --- |
| **Udskillelse af ciprofloxacin (% af dosis)** |
|  | **Oral indgift** |
|  | **Urin** | **Fæces** |
| Ciprofloxacin | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliter (M1-M4) | 11,3 | 7,5 |

 Den renale clearance er mellem 180 og 300 ml/kg/time og den totale bodyclearance er mellem 480 og 600 ml/kg/time. Ciprofloxacin udskilles både ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Svært nedsat nyrefunktion medfører en stigning i ciprofloxacins halveringstid på op til 12 timer.

 Ciprofloxacins non-renale clearance sker primært ved aktiv transintestinal sekretion og ved metabolisering. En procent af den indgivne dosis udskilles med galden, hvor koncentrationen er høj.

Pædiatrisk population

De foreliggende data om farmakokinetikken hos børn er begrænsede.

I et studie med børn var Cmax og AUC ikke aldersafhængige (over 1 år). Der blev ikke set nogen bemærkelsesværdig stigning i Cmax og AUC efter gentagen dosering (10 mg/kg tre gange daglig).

Hos 10 børn med svær sepsis var Cmax 6,1 mg/l (område 4,6–8,3 mg/l) efter en 1-times intravenøs infusion i en dosis på 10 mg/kg hos børn under 1 år sammenlignet med 7,2 mg/l (område 4,7–11,8 mg/l) hos børn mellem 1 og 5 år. AUC-værdierne var hhv. 17,4 mg × h/l (område 11,8–32,0 mg × h/l) og 16,5 mg × h/l (område 11,0–23,8 mg × h/l) i de respektive aldersgrupper.

 Disse værdier ligger inden for det rapporterede område ved terapeutiske doser hos voksne. Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser er den forventede gennemsnitlige halveringstid hos børn med forskellige infektioner ca. 4–5 timer, og biotilgængeligheden af den orale suspension er mellem 50 og 80 %.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkeltdoser, toksicitet efter gentagne doser, potentiale for karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet.

Som mange andre quinoloner er ciprofloxacin fototoksisk hos dyr efter en klinisk relevant eksponering. Data om fotomutagenicitet/fotocarcinogenicitet viser en svag fotomutagen eller fototumorigen virkning af ciprofloxacin *in vitro* og i dyreforsøg. Virkningen var sammenlignelig med virkningen af andre gyrasehæmmere.

Artikulær tolerance

 Som indberettet for andre gyrasehæmmere, forårsager ciprofloxacin skade på de store vægtbærende led hos ikke fuldt udvoksede dyr. Omfanget af bruskskader varierer alt efter alder, art og dosis. Skaderne kan nedsættes ved at fjerne vægten fra ledene. Studier med fuldt udvoksede dyr (rotter, hunde) viste ikke tegn på brusklæsioner. I et studie med unge beagle-hunde forårsagede ciprofloxacin alvorlige forandringer i leddene ved terapeutiske doser efter 2 ugers behandling, som stadig blev observeret efter 5 måneder.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon

Silica, colloid vandfri

Magnesiumstearat

Overtrækning

Hypromellose

Macrogoler

Titandioxid (E 171)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/Aluminiumsblisterfolie

250 mg: 10 og 20 tabletter

500 mg: 10, 20 og 50 tabletter

750 mg: 10, 20, 30, 50 og 100 tabletter

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orion Corporation

 Orionintie 1

 FI-02200 Espoo

 Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 250 mg: 58134

 500 mg: 58135

 750 mg: 58136

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 21. november 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. februar 2024