

 28. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ciprofloxacin "Teva", filmovertrukne tabletter**

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

 20535

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Ciprofloxacin "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

100 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 116,6 mg ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 100 mg ciprofloxacin.

250 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 291,5 mg ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 250 mg ciprofloxacin.

500 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 583,0 mg ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 500 mg ciprofloxacin.

750 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 874,5 mg ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 750 mg ciprofloxacin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

100 mg

Hvide, 7,6 mm runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, mærket med C100 på den ene side.

250 mg

Hvide eller gullige, 11 mm runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider og på kanten, mærket med C250 på den ene side.

500 mg

Hvide eller gullige, 8,2×17 mm ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på en side og på kanten, mærket med C500 på den ene side.

750 mg

Hvide eller gullige, 10×19 mm ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på en side og på kanten, mærket med C750 på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ciprofloxacin "Teva" er indiceret til behandling af følgende infektioner (se pkt. 4.4 og 5.1). Før behandling påbegyndes, skal tilgængelige oplysninger om resistens over for ciprofloxacin nøje studeres.

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

Voksne

* Infektioner i de nedre luftveje, som skyldes gramnegative bakterier
* exacerbationer af kronisk, obstruktiv lungesygdom.
Til exacerbationer af kronisk, obstruktiv lungesygdom 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.
* bronkopulmonale infektioner ved cystisk fibrose eller ved bronkiektasier.
* pneumoni.
* Kronisk suppurativ otitis media.
* Akut exacerbation af kronisk sinusitis, især hvis infektionerne skyldes gramnegative bakterier.
* Urinvejsinfektioner
* ukompliceret akut cystitis. Til ukompliceret akut cystitis 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.
* akut pyelonefritis.
* komplicerede urinvejsinfektioner.
* bakteriel prostatitis.
* Genitale infektioner
* gonokok urethritis og cervicitis forårsaget af følsom *Neisseria gonorrhoeae.*
* epididymoorchitis, herunder tilfælde forårsaget af følsomme Neisseria gonorrhoeae.
* underlivsbetændelse, herunder tilfælde forårsaget af Neisseria gonorrhoeae.
* Gastrointestinale infektioner (f.eks. rejsediarré).
* Intraabdominale infektioner.
* Infektioner i hud og bløddele forårsaget af gramnegative 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 behandling af neutropene patienter med feber, der formodes at skyldes en bakterieinfektion.

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 alvorlige infektioner hos børn og unge, når det anses for nødvendigt.

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

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

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

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

Behandling af infektioner, der skyldes visse bakterier (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Stafylokokker*), kan kræve højere ciprofloxacindoser og samtidig indgift af andre passende antibakterielle midler.

Behandling af nogle infektioner (f.eks. underlivsbetændelse, intraabdominale infektioner, infektioner hos neutropeniske patienter og infektioner i knogler og led) kan kræve samtidig indgift af andre passende 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 | 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 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, i nogle tilfælde kan behandlingen fortsætte 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 | Gonococcal urethritis og cervicitis, som skyldes *Neisseria gonorrhoeae* | 500 mg som engangsdosis | 1 dag (engangsdosis) |
| Epididymoorchitis og underlivs­betændelse inklusive tilfælde, der skyldes 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 |
| Diarré 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 gramnegative bakteriet | 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 |
| Neutropeniske patienter med feber, der formodes at skyldes en bakterieinfektion.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 neutropeniperioden |
| 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 passende.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)** |
| 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 passende.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 til 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 bør ikke tages sammen med mælkeprodukter (f.eks. mælk eller yoghurt) eller frugtjuice tilsat mineraler (f.eks. appelsinjuice tilsat calcium) (se pkt. 4.5).

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

Hvis en dosis glemmes, skal den tages med det samme, men senest 6 timer før den næste planlagte dosis. Hvis der er mindre end 6 timer tilbage til den næste dosis, bør den manglende dosis ikke tages, og behandlingen skal fortsættes 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 anført 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).

Svære infektioner og blandingsinfektioner med grampositive og anaerobe patogener

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

Streptokokinfektioner (herunder *Streptococcus pneumonia*)

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

Genitale infektioner

Gonokok urethritis, cervicitis, epidymoorchitis og underlivsbetændelse kan være forårsaget af fluoroquinolonresistente *Neisseria gonorhoeae-*isolater.

Derfor bør ciprofloxacin kun benyttes til behandling af gonokok urethritis eller cervicitis, hvis ciprofloxacin­resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes.
Ved epididymoorchitis og underlivsbetændelse bør empirisk ciprofloxacin kun overvejes i kombination med et andet passende antibakterielt lægemiddel (f.eks. cephalosporin), medmindre ciprofloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan udelukkes. Hvis der ikke opnås effekt i løbet af 3 dage, skal behandlingen tages op til revision.

Urinvejsinfektioner

*Escherichia coli* – det mest almindelige patogen i forbindelse med urinvejsinfektioner – udviser varierende resistens over for fluoroquinoloner på tværs af den Europæiske Union. Ordinerende læger rådes til at tage højde for den lokale prævalens af *Escherichia coli*-resistens over for fluoroquinoloner. Den enkeltdosis af ciprofloxacin, som kan anvendes ved ukompliceret cystitis hos præmenopausale kvinder, forventes at være mindre virkningsfuld end længere behandlingsforløb. Dette bør tages i betragtning i relation til stigende resistensniveau over for quinoloner for *Escherichia coli*.

Intra-abdominale infektioner

Der er begrænsede data om virkningen 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

Anvendelsen hos mennesker er baseret på oplysninger om *in vitro*-disposition og på dyrestudier samt begrænsede oplysninger fra mennesker. Behandlende læger skal henholde sig til national og/eller international konsensusdokumentation om behandling af anthrax.

Pædiatrisk population

Anvendelsen 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 fuldtudvoksede dyr. Sikkerhedsdata fra et randomiseret, dobbeltblindt 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 followup 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 ske på grundlag af resultaterne af mikrobiologiske undersøgelser. Kliniske studier har inkluderet børn og unge i alderen 1-17 år.

Andre specifikke svære infektioner

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

Brugen af ciprofloxacin til 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

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

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 seponeres omgående ved de første tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning, og patienterne skal rådes til at kontakte deres ordinerende læge for rådgivning.

Tendinitis og seneruptur

Ciprofloxacin bør generelt ikke anvendes til patienter, som har haft senesygdomme/-lidelser relateret til behandling med quinoloner. Ciprofloxacin kan dog i meget sjældne tilfælde ordineres til behandling af visse alvorlige 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 (især, men ikke begrænset til akillessenen), nogle gange bilateralt, kan forekomme så tidligt som inden for 48 timer efter behandlingsstart med quinoloner og fluoroquinoloner, og der er blevet rapporteret forekomster selv op til flere måneder efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.8). 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.

Patienter med myasthenia gravis

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

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 fluoroquinoloner. 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 fluoroquinoloner kun anvendes efter en grundig vurdering af benefit/risk-forholdet og efter overvejelse af andre terapeutiske muligheder hos patienter med en familieanamnese med aneurismesygdomme eller medfødt hjerteklapsygdom og hos patienter diagnosticeret med allerede eksisterende aortaaneurisme og/eller aortadissektion 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, Turners syndrom, Behcets sygdom, hypertension, reumatoid artritis) eller
* for aortaaneurisme og -dissektion (f.eks. vaskulære sygdomme såsom Takayasu 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 skal 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.

Synsforstyrrelser

I tilfælde af synsnedsættelse eller andre øjenpåvirkninger bør en øjenspecialist konsulteres omgående (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

Som andre quinoloner er ciprofloxacin kendt for at kunne udløse krampeanfald eller sænke krampetærsklen. Der er rapporteret tilfælde af 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).

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 såsom smerter, en brændende eller prikkende fornemmelse, følelsesløshed eller svaghed for at forebygge udviklingen af en potentielt irreversibel tilstand (se pkt. 4.8).

Psykiske reaktioner

Der kan forekomme psykiske reaktioner selv efter første indgift af ciprofloxacin. I sjældne tilfælde kan en depression eller psykose udvikle sig til selvmordstanker, selvmordsforsøg og i sidste ende selvmord. Hvis depression, psykotiske reaktioner, selvmordstanker eller selvmordsadfærd opstår, skal ciprofloxacin seponeres.

Forstyrrelser i hjertet

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

* medfødt langt QT-syndrom
* samtidig anvendelse af lægemiddelstoffer som vides at forlænge QT-intervallet (for eksempel 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 fluoroquinoloner, herunder ciprofloxacin, til disse patienter.

(Se pkt. 4.2 ”Ældre patienter”, pkt. 4.5, pkt. 4.8 og pkt. 4.9).

Dysglykæmi

Som for alle quinoloner er der rapporteret forstyrrelser i blodglukose, herunder både hypoglykæmi og hyperglykæmi (se punkt 4.8), sædvanligvis hos ældre 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 blodglukose 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 det tilfælde skal ciprofloxacin seponeres omgående, 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 som beskrevet i 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 anvendelsen 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.

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, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici. I dette tilfælde skal patienterne overvåges for evt. optræden af hæmolyse.

Resistens

Under og efter behandling med ciprofloxacin kan bakterier, der viser resistens over for ciprofloxacin, isoleres, med eller uden klinisk tydelig superinfektion. Der kan være en særlig risiko ved 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). Patienter, som tager disse stoffer sammen med ciprofloxacin, skal derfor kontrolleres omhyggeligt for kliniske tegn på overdosering, og der skal om nødvendigt foretages serumkoncentrationsbestemmelser (f.eks. for teofyllin) (se pkt. 4.5). Samtidig indtagelse af ciprofloxacin og tizanidin er kontraindiceret.

Methotrexat

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

Interaktioner med laboratorietests

Ciprofloxacins *in vitro*-aktivitet over for *Mycobacterium tuberculosis* kan resultere i falsk negative bakteriologiske testresultater i prøver fra patienter, som tager ciprofloxacin.

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

**Virkninger af andre lægemidler på ciprofloxacin**

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).

Dannelse af chelatkompleks

Samtidig indgift af ciprofloxacin (oral) og lægemidler, som indeholder multivalente kationer, og mineraltilskud (f.eks. calcium, magnesium, aluminium og jern), fosfatbundne 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. Derfor skal ciprofloxacin gives 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 væsentligt. Derimod bør samtidig indtagelse af mælkeprodukter (f.eks. mælk eller yoghurt) eller indtagelse af drikke tilsat mineraler (f.eks. appelsinjuice tilsat calcium) undgås samtidig med indtagelse af ciprofloxacin, fordi absorptionen af ciprofloxacin kan nedsættes.

Probenecid

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

Metoclopramid

Metoclopramid øger absorptionen af ciprofloxacin (oralt), hvorved der er 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 og 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, når det blev givet samtidigt med ciprofloxacin (Cmax øges gennemsnitligt 7 gange, område: 4-21 gange; AUC øges gennemsnitligt 10 gange, område: 6-24 gange). 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-betingede 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. Det kan medføre teofyllininducerede bivirkninger, som i sjældne tilfælde kan være livstruende eller fatale. Ved samtidig indgift 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 beskrevet forhøjede serumkoncentrationer af disse xanthinderivativer.

Phenytoin

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

Ciclosporin

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

Vitamin K-antagonister

Samtidig indgift af ciprofloxacin og vitamin K-antagonist kan forstærke den antikoagulante virkning. Risikoen varierer med den tilgrundliggende infektion, alder og patienternes 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 en vitamin K-antagonist (f.eks. warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon eller fluindion).

Duloxetin

I kliniske studier blev det påvist, at samtidig brug af duloxetin og stærke hæmmere af CYP4501A2-isozym, såsom fluvoxamin, kan resultere i en stigning i duloxetins AUC og Cmax. Selv om der ikke foreligger kliniske data om 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 %. Der tilrådes overvågning af ropinirole-relaterede bivirkninger og passende justering af dosis under og kort efter samtidig indgift med ciprofloxacin (se pkt. 4.4).

Lidocain

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

Clozapin

Efter samtidig indgift af 250 mg ciprofloxacin og clozapin i 7 dage steg serumkoncentrationerne af clozapin og *N*-desmetylclozapin med hhv. 29 % og 31 %. Der bør foretages klinisk overvågning og en passende justering af clozapindosis 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

I kliniske studier blev det påvist, at fluvoxamin, som er en stærk CYP450 1A2-hæmmer, medfører markant hæmning af metabolismen af agomelatin og en deraf følgende stigning på 60 gange i eksponeringen for agomelatin. Selvom der ikke foreligger kliniske data vedrørende en potentiel interaktion med ciprofloxacin, som er en moderat CYP450 1A2-hæmmer, må lignende virkninger forventes ved samtidig administration (se pkt. 4.4 ”Cytokrom P450”).

Zolpidem

Samtidig administration af ciprofloxacin kan øge koncentrationen af zolpidem i blodet. Samtidig brug frarådes.

**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 hhv. neonatal toksicitet efter ciprofloxacin. Dyrestudier 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 bindevæv. Det kan derfor ikke udelukkes, at lægemidlet kan forårsage skade på den humane immature organisme/foster (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltnng 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 bindevævsskader.

**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 påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

De almindeligst indberettede bivirkninger er kvalme og diarré.

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

| **Organklasse** | **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 anæmiAgranulocytosePancytopeni (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 antidiuretisk hormon (SIADH)  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit | HyperglykæmiHypoglykæmi (se pkt. 4.4) |  | Hypoglykæmisk koma (se pkt. 4.4). |
| **Psykiske forstyrrelser\*** |  | Psykomotorisk hyperaktivitet/agitation | Konfusion og desorienteringAngstsreaktionerAbnorme drømmeDepression(potentielt kulminerende i selvmordstanker/ selvmordsforsøg og gennemført selvmord) (se pkt. 4.4)Hallucinationer | Psykotiske reaktioner (potentielt kulminerende i selvmords-tanker/selv-mordsforsøg og gennemført selvmord)(se pkt. 4.4) | ManiHypomani |
| **Nervesystemet\*** |  | HovedpineSvimmelhedSøvnforstyrrelser Smagsforstyrrelser | Par- og dysaesthesiHypoaesthesiTremorKrampeanfald (inkl. status epilepticus, se pkt. 4.4)Vertigo | MigræneKoordinati-onsforstyrrelserGangforstyr-relser Olfaktoriske nervesygdommeIntrakraniel 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 torsades 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) |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | KvalmeDiarré | OpkastningMave- og abdominalsmerterDyspepsiFlatulens | Antibiotika-relateret colitis inkl. pseudomembranøs colitis (meget sjældent med evt. fatalt udfald) (se pkt. 4.4) | Pankreatitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  | Stigning i transaminaserØget bilirubin | Nedsat leverfunktionGulsotHepatitis  | Levernekrose (meget sjældent progredierende til livstruende leversvigt)(se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | UdslætPruritusUrticaria | Fotosensitivitets-reaktioner (se pkt. 4.4) | PetekkierErythema multiforme Erythema nodosumStevens-Johnsons syndrom (potentielt livstruende)Toksisk epidermal nekrolyse (potentielt livstruende) | Akut generaliseret exanthematøs pustolosis (AGEP)Lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv\*** |  | Muskel- og skeletsmerter (f.eks. ekstremitetssmerter, rygsmerter og brystsmerter)Artralgier | MyalgierArtritisØget muskeltonus og muskelkramper | MuskelsvaghedTendinitisSeneruptur (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 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 om nødvendigt for at undgå krystalluri, herunder urinens pH og surhedsgrad. Patienterne skal drikke rigeligt vand. Antacider indeholdende calcium eller magnesium kan teoretisk reducere absorptionen af ciprofloxacin ved overdosering. 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: Fluoroquinolon, ATC-kode: J01MA02.

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.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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 dog nødvendigvis ikke i klinisk resistens, men multiple mutationer resulterer generelt i klinisk resistens over for mange eller alle aktive substanser inden for klassen.

Impermeabilitet og/eller resistens, som påvirker mekanismen af efflukspumpen for den aktive substans, kan have forskellig virkning på følsomheden over for fluoroquinoloner, hvilket afhænger af de fysiokemiske egenskaber hos 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 set plasmidmedieret resistens kodet via qnr-gener.

Antibakterielt spektrum

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

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)-rekommendationer (Version 12.0, januar 2022)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mikroorganisme** | **Følsomhed** | **Resistens** |
| *Enterobacterales* | S ≤ 0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *Salmonella spp.1* | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| *Pseudomonas spp.* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *Acinetobacter spp.* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Staphylococcus aureus* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Coagulase-negative staphylococci* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Enterococcus spp. (kun ukompliceret UTI)* | S ≤ 4 mg/l | R > 4 mg/l |
| *Haemophilus influenzae* | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/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 (kun profylakses)*  | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,03 mg/l |
| *Pasteurella multocida* | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| *Campylobacter jejuni og coli* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *Corynebacterium spp.2* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Aerococcus sanguinicola og urinae (kun ukompliceret UTI)* | S ≤ 2 mg/l | R > 2 mg/l |
| *Kingella kingae* | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| *Aeromonas spp.* | S ≤ 0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| *Vibrio ssp.* | S ≤ 0,25 mg/l | R > 0,25 mg/l |
| *Bacillus spp. (undtagen B. anthracis)* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| Ikke-artsrelaterede breakpoints**\*** | S ≤ 0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l |

1. Der er klinisk dokumentation for ciprofloxacin, der tyder på et dårligt respons ved systemiske infektioner forårsaget af *Salmonella spp*, med et lavt niveau af ciprofloxacinresistens (MIC>0,06 mg/l). De tilgængelige data omhandler hovedsageligt *Salmonella Typhi*, men der er også rapporteret om dårligt respons med andre *Salmonella*-arter.
2. Breakpoints for corynebakterier blev udviklet til andre arter end *C. diphteriae*.

\* 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.

Detaljerede og opdaterede oplysninger om EUCAST-breakpoints er tilgængelige på følgende websted: <https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/>

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

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

|  |
| --- |
| **ALMINDELIGE FØLSOMME ARTER** |
| **Aerobe grampositive mikroorganismer***Bacillus anthracis* (1*)* |
| **Aerobe gramnegative 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 grampositive mikroorganismer***Enterococcus faecalis ($)**Staphylococcus spp. \* (2)* |
| **Aerobe gramnegative mikroorganismer***Acinetobacter baumannii+**Burkholderia cepacia+\***Campylobacter spp.+\***Citrobacter freundii\***Enterobacter aerogenes**Enterobacter cloacae\***Escherichia coli\***Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae\***Morganella morganii\***Neisseria gonorrhoeae\***Proteus mirabilis\***Proteus vulgaris\***Providencia spp.**Pseudomonas aeruginosa\***Pseudomonas fluorescens**Serratia marcescens\** |
| **Anaerobe mikroorganismer***Peptostreptococcus spp.**Propionibacterium acnes* |
| **ORGANISMER MED NATURLIG RESISTENS** |
| **Aerobe grampositive mikroorganismer***Actinomyces**Enteroccus faecium**Listeria monocytogenes* |
| **Aerobe gramnegative mikroorganismer***Stenotrophomonas maltophilia* |
| **Anaerobe mikroorganismer***Undtagen ovennævnte*  |
| **Andre mikroorganismer***Mycoplasma genitalium**Ureaplasma urealitycum* |
| \* Der er dokumenteret klinisk effekt for følsomme isolater ved godkendte indikationer+ Resistensgrad ≥ 50% i et eller flere EU-lande($): 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, kan forhindre sygdommen, hvis behandlingen tilpasses til at mindske antallet af sporer i organismen med den infektive dosis. Den anbefalede dosis til mennesker er primært baseret på *in vitro-*følsomhed og på dyreeksperimentelle data sammen med begrænsede humane data. To måneders behandling af voksne med oral ciprofloxacin i en dosis på 500 mg to gange daglig anses dog 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 har ciprofloxacin en hurtig og god absorption, der primært sker 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. Serumkoncentrationerne stiger proportionalt op til doser på 1000 mg. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 70-80 %.

En oral dosis på 500 mg hver 12. time har 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 steady state et stort distributionsvolumen på 2-3 l/kg legemsvægt. Ciprofloxacin når høje koncentrationer i mange væv, f.eks. lungevæv (epitelvæske, alveolære makrofager, biopsivæv), bihuler og inflammerede læsioner (cantharides blistervæske) og urogenitalsystemet (urin, prostata, endometrium), hvor totalkoncentrationerne kan overstige plasmakoncentrationerne.

Biotransformation

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

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

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 x h/l (område 11,8-32,0 mg x h/l) og 16,5 mg x h/l (område 11,0-23,8 mg x h/l) i de respektive aldersgrupper.

Disse værdier ligger inden for det rapporterede område hos voksne ved terapeutiske doser. 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 non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkeltdoser, toksicitet efter gentagne doser, 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 dyrestudier. Virkningerne var sammenlignelige 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**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon

Silica, colloid vandfri

Magnesiumstearat

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC/aluminium-blisterpakning: 5 år.

HPDE-beholder: 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC/aluminium-blisterpakning

*100 mg*

6, 6×1, 10, 10×1, 20, 20×1, 30 filmovertrukne tabletter.

*250 mg*

1, 6, 8, 8×1, 10, 10×1, 16, 16×1, 20, 20×1, 30, 50, 100 filmovertrukne tabletter.

*500 mg*

1, 2, 8, 8×1, 10, 10×1, 16, 16×1, 20, 20×1, 30, 50, 100 filmovertrukne tabletter.

*750 mg*

1, 2, 8, 8×1, 10, 10×1, 16, 16×1, 20, 20×1, 30, 50, 100 filmovertrukne tabletter.

HPDE-beholder

250 mg og 500 mg: 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 31388

 250 mg: 31389

500 mg: 31390

750 mg: 31391

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. juli 2000

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

28. oktober 2024