

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ciprofloxacin Alvogen 250 mg og 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Cíprófloxacín 250 mg og 500 mg sem cíprófloxacínhýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

250 mg töflur: Hvítar til beinhvítar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með „4“ á hinni.

500 mg töflur: Hvítar til beinhvítar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar með „5“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ciprofloxacin Alvogen filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar til meðferðar eftirfarandi sýkingum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Sérstök athygli er vakin á tiltækum upplýsingum um ónæmi fyrir cíprófloxacíninu áður en meðferð hefst.

Fullorðnir

- Sýkingar í neðri öndunarvegi af völdum Gram-neikvæðra baktería
 - versnun á langvinnum lungnateppusjúkdómi. Við versnun á langvinnum lungnateppusjúkdómi skal aðeins nota Ciprofloxacin Alvogen þegar talið er að notkun annarra sýklalyfja, sem almennt eru ráðlögð til meðferðar gegn þessum sýkingum, eigi ekki við.
 - sýkingar í lungnaberkjum við slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis) eða í berkjuskúlk (bronchiectasis)
 - lungnabólga
- Langvinn eyrnabólga með ígerð
- Bráð versnun á langvinnri skútabólgu, einkum af völdum Gram-neikvæðra baktería
- Þvagfærasýkingar
 - Einföld, bráð blöðrubólga. Við einfaldri, bráðri blöðrubólgu skal aðeins nota Ciprofloxacin Alvogen þegar talið er að notkun annarra sýklalyfja, sem almennt eru ráðlögð til meðferðar gegn þessum sýkingum, eigi ekki við.
 - Bráð nýra- og skjóðubólga
 - Flóknar þvagfærasýkingar
 - Blöðruhálskirtlisbólga af völdum baktería
- Þvagrásar- og leghálsbólga af völdum gónókokka sem stafa af næmri lekandabakteríu (*Neisseria gonorrhoeae*)

- Eistnalyppu-eistnabólga af völdum *Neisseria gonorrhoeae*
- Bólgujúkdómur í grindarholi af völdum *Neisseria gonorrhoeae*
Þegar grunur leikur á eða þegar þekkt er að einhver ofangreindra sýkinga í eða við kynfæri er af völdum *Neisseria gonorrhoeae* er sérstaklega mikilvægt að fá staðbundnar upplýsingar um tíðni ónæmis gegn cíprófloxacíni og að staðfesta næmi með rannsóknaniðurstöðum.
- Sýkingar í meltingarvegi (t.d. ferðamannaniðurgangur)
- Sýkingar innan kviðar
- Sýkingar í húð og mjúkvefjum af völdum Gram-neikvæðra baktería
- Illkynja bólga í ytra eyra
- Sýkingar í beinum og liðum
- Cíprófloxacín má nota til að meðhöndla sjúklinga með daufkyrningafæð og hita sem talið er að stafi af bakteríusýkingu
- Fyrirbyggjandi við sýkingum hjá sjúklingum með daufkyrningafæð
- Fyrirbyggjandi vegna ífarandi sýkinga af völdum *Neisseria meningitidis*
- Innöndunarmiltisbrandur (fyrirbyggjandi eftir útsetningu og lækningu meðferð)

Börn og unglingar

- Berkju- og lungnasýkingar af völdum *Pseudomonas aeruginosa* hjá sjúklingum með slímseigjúsjúkdóm
- Flóknar þvaggfærasýkinga og bráð nýra- og skjóðubólga
- Innöndunarmiltisbrandur (fyrirbyggjandi eftir útsetningu og lækningu meðferð)

Einnig má nota cíprófloxacíni við alvarlegum sýkingum hjá börnum og unglingum þegar það er talið nauðsynlegt.

Upphaf meðferðar á að vera í höndum læknis með reynslu í meðferð slímseigjúsjúkdóms og/eða alvarlegra sýkinga hjá börnum og unglingum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Taka skal mið af opinberum leiðbeiningum um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtar fara eftir ábendingu, alvarleika og sýkingarstað, næmi sýkingarvalds fyrir cíprófloxacíni, nýrnastarfsemi sjúklings og líkamsþyngd hjá börnum og unglingum.

Meðferðarlengd fer eftir alvarleika sjúkdómsins og klínísku og örverufræðilegu ástandi.

Við meðferð sýkinga af völdum ákveðinna baktería (t.d. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eða *Staphylococci*) geta stærri skammtar af cíprófloxacíni verið nauðsynlegir og annað viðeigandi sýklalyf samhliða.

Við meðferð sumra sýkinga (t.d. bólgujúkdómur í grindarholi, sýkingar innan kviðar, sýkingar hjá sjúklingum með daufkyrningafæð, sýkingar í beinum og liðum) getur verið nauðsynlegt að gefa annað viðeigandi sýklalyf samhliða.

Fullorðnir

Ábendingar		Dagskammtur í mg	Heildar meðferðarlengd (hugsanlega að meðtalinni upphafsmeðferð með cíprófloxacín stungulyfi)
Sýkingar í neðri öndunarvegi		500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
Sýkingar í efri öndunarvegi	Bráð versnun langvinnrar skútabólgu	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
	Langvinn eyrnabólga með ígerð	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
	Illkynja bólga í ytra eyra	750 mg tvisvar á dag	28 dagar allt að 3 mánuðir
Þvagfærasýkingar	Einföld, bráð blöðrubólga	250 mg tvisvar á dag til 500 mg tvisvar á dag	3 dagar
		Hjá konum fyrir tíðahvörf má nota 500 mg stakan skammt.	
	Blöðrubólga með fylgikvilla	500 mg tvisvar á dag	7 dagar
	Nýra- og skjóðubólga án fylgikvilla	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	a.m.k. 10 dagar, við sérstakar aðstæður (eins og við ígerð) er hugsanleg meðferðarlengd 21 dagar eða meira
	Blöðruhálskirtilsbólga	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	2-4 vikur (bráð) til 4-6 vikur (langvinn)
	Nýra- og skjóðubólga með fylgikvilla	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	a.m.k. 10 dagar, við sérstakar aðstæður (eins og við ígerð) er hugsanleg meðferðarlengd 21 dagar eða meira
Sýkingar í og við kynfæri	Þvagrásar- og leghálsbólga af völdum gónókokka	500 mg sem stakur skammtur	1 dagur (stakur skammtur)
	Eistnalypu-eistnabólga og grindarholsbólga	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	a.m.k. 14 dagar
Sýkingar í meltingarvegi og innan kviðar	Niðurgangur vegna sjúkdómsvaldandi baktería þ.m.t. <i>Shigella</i> tegunda annarra en <i>Shigella dysenteriae</i> tegund 1 og reynslumeðferð við alvarlegum ferðamannaniðurgangi	500 mg tvisvar á dag	1 dagur
	Niðurgangur af völdum <i>Shigella dysenteriae</i> tegund 1	500 mg tvisvar á dag	5 dagar
	Niðurgangur af völdum <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg tvisvar á dag	3 dagar
	Taugaveiki	500 mg tvisvar á dag	7 dagar
	Sýkingar innan kviðar af völdum Gram-neikvæðra baktería	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	5 til 14 dagar
Sýkingar í húð og mjúkvæfjum		500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar

Ábendingar	Dagskammtur í mg	Heildar meðferðarlengd (hugsanlega að meðtalinni upphafsmeðferð með cíprófloxacín stungulyfi)
Sýkingar í beinum og liðum	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	hámark 3 mánuðir
Sýkingar eða fyrirbyggjandi aðgerð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð Cíprófloxacín á að gefa samhliða öðrum viðeigandi sýklalyfjum í samræmi við opinberar leiðbeiningar	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	Halda skal meðferð áfram allan þann tíma sem um daufkyrningafæð er að ræða
Fyrirbyggjandi vegna ífarandi sýkinga af völdum <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg sem stakur skammtur	1 dagur (stakur skammtur)
Innöndunarmiltisbrandur, fyrirbyggjandi eftir útsetningu og lækningu meðferð þegar inntaka lyfsins er möguleg og klínískt viðeigandi. Lyfjagjöf á að hefja eins fljótt og auðið er eftir grun eða staðfestingu á útsetningu	500 mg tvisvar á dag	60 dagar frá staðfestri útsetningu fyrir <i>Bacillus anthracis</i>

Börn og unglingar

Ábendingar	Dagskammtur í mg	Heildar meðferðarlengd (hugsanlega að meðtalinni upphafsmeðferð með cíprófloxacín stungulyfi)
Slímseigjussjúkdómur	20 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag, hámark 750 mg í skammti.	10 til 14 dagar
Flóknar þvægfærasýkingar og bráð nýra- og skjóðubólga	10 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag til 20 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag, hámark 750 mg í skammti.	10 til 21 dagur
Innöndunarmiltisbrandur, fyrirbyggjandi eftir útsetningu og lækningu meðferð Lyfjagjöf á að hefja eins fljótt og auðið er eftir grun eða staðfestingu á útsetningu	10 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag til 15 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag hámark 500 mg í skammti.	60 dagar eftir staðfesta útsetningu fyrir <i>Bacillus anthracis</i>
Aðrar alvarlegar sýkingar	20 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag, hámark 750 mg í skammti.	Í samræmi við tegund sýkinga

Aldraðir

Skammtar fyrir aldraða eiga að vera háðir alvarleika sýkingarinnar og kreatínín úthreinsun sjúklings.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ráðlagðir upphafs- og viðhaldsskammtar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi:

Kreatínín úthreinsun [ml/mín./1,73m ²]	Kreatínín í sermi [míkrómól/l]	Skammtur til inntöku [mg]
--	--------------------------------	---------------------------

> 60	< 124	Sjá venjulega skammta
30 – 60	124 til 168	250–500 mg á 12 klst. fresti
<30	> 169	250–500 mg á 24 klst. fresti
Sjúklingar í blóðskilun	> 169	250–500 mg á 24 klst. fresti (eftir himnuskilun)
Sjúklingar í kviðskilun	> 169	250–500 mg á 24 klst. fresti

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skömmun hjá börnum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

Lyfjagjöf

Töflunum skal kyngja heilum með vökva. Töflurnar má taka án tillits til máltíða. Ef þær eru teknar á fastandi maga frásogast virka efnið hraðar. Cíprófloxacín töflur á ekki að taka með mjólkurafurðum (t.d. mjólk og jógurt) eða steinefnabættum ávaxtasafa (t.d. kalsíumbættum appelsínusafa) (sjá kafla 4.5).

Í alvarlegum tilvikum eða þegar sjúklingurinn er ekki fær um að taka töflur (t.d. sjúklingar sem fá næringu í æð) er mælt með meðferð með cíprófloxacíni í bláæð þar til hægt er að skipta yfir í lyfjagjöf með inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum kíólólónum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun cíprófloxacíns og tizanidíns (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Forðast skal notkun cíprófloxacíns hjá sjúklingum sem hafa áður fengið alvarlegar aukaverkanir við notkun lyfja sem innihéldu kíólón eða flúórókínólón (sjá kafla 4.8). Aðeins skal hefja meðferð með cíprófloxacíni hjá þessum sjúklingum ef aðrir meðferðarkostir liggja ekki fyrir og að loknu vandlegu mati á ávinningi/áhættu (sjá kafla 4.3).

Ósæðargúlpur og -flysjun og öfugstreymi/leki í hjartalokum

Niðurstöður úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa sýnt fram á aukna hættu á ósæðargúlpi og -flysjun, einkum hjá öldruðum sjúklingum, og ósæðar- og míturlokuleka, eftir notkun flúórókínólóna. Tilkynnt hefur verið um tilvik ósæðargúlps og -flysjunar, stundum með rofi (þ.m.t. banvæn tilvik), og um leka í hjartalokum hjá sjúklingum sem fá flúórókínólóna (sjá kafla 4.8).

Því skal aðeins nota flúórókínólóna eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu og íhugun um önnur meðferðarúrræði hjá sjúklingum með fjölskyldusögu um slagæðagúlpa eða um meðfæddan hjartalokusjúkdóm, hjá sjúklingum sem greindir hafa verið með ósæðargúlp og/eða -flysjun eða hjartalokusjúkdóm eða ef til staðar eru aðrir áhættuþættir eða ástand sem gerir hann móttækilegri.

- fyrir bæði hættu á ósæðargúlpi og -flysjun og leka í hjartaloku (t.d. bandvefsskivillar svo sem Marfans-heilkenni eða, Ehlers Danlos heilkenni, Turner heilkenni, Behcets sjúkdómur, háþrýstingur, iktsýki) eða til viðbótar
- fyrir hættu á ósæðargúlpi og -flysjun (t.d. æðakvillar svo sem Takayasu slagæðabólga eða risafrumuslagæðabólga eða þekkt æðakölkun eða Sjögrens-heilkenni) eða til viðbótar
- fyrir leka í hjartaloku (t.d. hjartapelsbólga vegna sýkingar).

Hættan á ósæðargúlpi og -flysjun og rofi þeirra getur einnig verið aukin hjá sjúklingum sem fá samtímis altæka meðferð með barksterum.

Upplýsa skal sjúklinginn um að hafa strax samband við lækni á bráðamóttöku finni hann fyrir skyndilegum kvið-, brjóst- eða bakverk.

Ráðleggja á sjúklingum að leita eftir læknishjálp tafarlaust ef vart verður við bráða andnaud, nýtilkomin hjartsláttarónot eða bjúgmyndun í kviði eða neðri útlimum.

Alvarlegar sýkingar og blandaðar sýkingar af völdum Gram-jákvæðra og loftfælinna örvera

Cíprófloxacín einlyfjameðferð hentar ekki til meðferðar á alvarlegum sýkingum og sýkingum sem gætu verið af völdum Gram-jákvæðra eða loftfælinna sjúkdómsvaldandi örvera. Í þeim tilvikum þarf að gefa cíprófloxacín samhliða öðrum viðeigandi sýklalyfjum.

Streptókokkasýkingar (þ.m.t. *Streptococcus pneumoniae*)

Cíprófloxacín er ekki ráðlegt til meðferðar á sýkingum af völdum streptókokka vegna ófullnægjandi virkni.

Sýkingar í og við kynfæri

Eistnalyppu-eistnabólga og bólgusjúkdómur í grindarholi geta verið af völdum flúórókínólón næmra *Neisseria gonorrhoeae*. Cíprófloxacín ætti að gefa samhliða öðru viðeigandi sýklalyfi nema ef hægt er að útiloka ónæmi *Neisseria gonorrhoeae* fyrir cíprófloxacíni. Hafi klínískur bati ekki komið fram eftir þriggja daga meðferð skal endurmeta meðferðina.

Sýkingar innan kviðar

Takmarkaðar upplýsingar eru um áhrif cíprófloxacíns á sýkingar innan kviðar eftir skurðaðgerð.

Ferðamannaniðurgangur

Hafa þarf upplýsingar um ónæmi hlutaðeigandi sýkingarvalds fyrir cíprófloxacíni í viðkomandi landi í huga við val á cíprófloxacíni.

Sýkingar í beinum og liðum

Cíprófloxacín skal nota í samsettri meðferð með öðrum örverueyðandi lyfjum með tilliti til niðurstaðna úr örverurannsóknnum.

Innöndunarmiltisbrandur

Notkun hjá mönnum byggist á niðurstöðum úr *in vitro* rannsóknnum á næmi og niðurstöðum úr dýratilraunum ásamt takmörkuðum niðurstöðum frá mönnum. Læknir sem sér um meðferðina á að taka mið af sammælisskjali viðkomandi lands eða alþjóðlegu, varðandi meðferð á miltisbrandi.

Börn og unglingar

Notkun cíprófloxacíns hjá börnum og unglíngum skal vera samkvæmt opinberum leiðbeiningum. Upphaf meðferðar á að vera í höndum læknis með reynslu í meðferð slímseigjusjúkdóms og/eða alvarlegra sýkinga hjá börnum og unglíngum.

Sýnt hefur verið fram á að cíprófloxacín veldur liðkvillum í álagsliðum hjá óproskuðum dýrum. Niðurstöður varðandi öryggi úr slembaðri, tvíblindri rannsókn á notkun cíprófloxacíns hjá börnum (cíprófloxacín: n=335, meðalaldur = 6,3 ár; viðmið: n=349, meðalaldur = 6,2 ár; aldursbil = 1 til 17 ára) gáfu til kynna að tilvik, þar sem grunur var um lyfjatengdan liðkvilla (klínískar vísbendingar og einkenni tengd liðum) eftir meðferðardag 42, var 7,2% og 4,6% hjá hvorum hóp. Tíðni lyfjatengdra liðkvilla við eftirfylgni í 1 ár var 9,0% og 5,7%, hjá hvorum hóp. Aukning tilvika þar sem grunur lék á lyfjatengdum liðkvilla á tímabilinu var ekki tölfræðilega marktæk innan hópanna. Meðferð skal aðeins hefja eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu, vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum tengdum liðum og/eða vefnum umhverfis.

Sýkingar í lungnaberkjum við slímseigjusjúkdóm

Börn og unglingar á aldrinum 5-17 ára hafa tekið þátt í klínískum rannsóknnum. Takmarkaðri reynsla er hjá börnum á aldrinum 1 til 5 ára.

Þvagfærasýking með fylgikvilla og nýra- og skjóðubólga

Meðferð með cíprófloxacín er hugsanleg þegar önnur meðferð hentar ekki og á að byggjast á niðurstöðum úr örverurannsóknum.

Börn og unglingar 1-17 ára tóku þátt í klínískum rannsóknum.

Aðrar tilteknar alvarlegar sýkingar

Nota má cíprófloxacín við aðrar alvarlegar sýkingar í samræmi við opinberar ráðleggingar eða eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu, þegar önnur meðferð hentar ekki eða þegar hefðbundin meðferð hefur brugðist og niðurstöður varðandi örverur geta réttlætt meðferðina.

Notkun cíprófloxacíns við ákveðnum alvarlegum sýkingum öðrum en nefndar eru hér að ofan hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum og klínísk reynsla er takmörkuð. Því skal gæta varúðar við meðferð þessara sjúklinga.

Ofnæmi

Ofnæmi og ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi og ópolsviðbrögð, getur komið fram eftir stakan skammt (sjá kafla 4.8) og getur verið lífshættulegt. Í þeim tilvikum á að hætta notkun cíprófloxacíns og hefja viðeigandi meðferð.

Áhrif á hjarta- og æðakerfi og heilaeðar

Greint hefur verið frá tilvikum Kounis-heilkennis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ciprofloxacin Alvogen (sjá kafla 4.8). Kounis-heilkenni hefur verið skilgreint sem einkenni í hjarta- og æðakerfi í kjölfar ofnæmisviðbragða sem tengjast samdrætti kransæða og getur hugsanlega leitt til hjartadreps.

Stoðkerfi

Almennt gildir að ekki ætti að nota cíprófloxacín hjá sjúklingum með sögu um kvilla í sinum sem tengist kinólón meðferð. Engu að síður er í afar sjaldgæfum tilvikum hægt að ávísa cíprófloxacín handa þessum sjúklingum til meðferðar á ákveðnum alvarlegum sýkingum, eftir að sýkingarvaldur hefur verið staðfestur, einkum ef hefðbundin meðferð hefur brugðist eða ef bakteríurnar eru ónæmar og örverufræðilegar upplýsingar réttlæta notkun cíprófloxacíns.

Alvarlegar aukaverkanir sem eru langvarandi, valda fötlun og eru hugsanlega óafturkræfar

Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir sem voru langvarandi (stóðu í nokkra mánuði eða ár), ollu fötlun og voru hugsanlega óafturkræfar, og komu fram í mismunandi og stundum mörgum líffærakerfum (stoðkerfi, taugum, geði og skynfærum) hjá sjúklingum sem fengu kinólón og flúorókinólón, óháð aldri og áhættuþáttum sem þegar voru fyrir hendi. Hætta skal notkun cíprófloxacíns tafarlaust um leið og vart verður við teikn eða einkenni alvarlegra aukaverkana og ráðleggja skal sjúklingum að leita ráða hjá læknum sem ávísaði lyfinu.

Sinarbólga (tendinitis) og sinarslit

Sinarbólga og sinarslit (einkum, en ekki eingöngu, í hásin), stundum beggja megin, geta komið fyrir jafnvel innan við 48 klst. eftir að meðferð með kinólóni eða flúorókinólóni er hafin og tilkynnt hefur verið um að slíkt geti jafnvel gerst mörgum mánuðum eftir að meðferð er hætt. Hætta á sinarbólgu og sinarsliti er aukin hjá eldri sjúklingum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, líffæraþegum og sjúklingum sem fá samtímis meðferð með barksterum. Þess vegna skal forðast samhliða notkun barkstera.

Við fyrstu teikn um sinarbólgu (t.d. sársaukafullan þrota, bólgu) skal hætta meðferð með cíprófloxacín og íhuga aðra meðferð. Meðhöndla skal viðkomandi útlim(i) á viðeigandi hátt (t.d. kyrrsetningu). Ekki skal nota barkstera ef vart verður við teikn um sinakvilla.

Cíprófloxacín skal nota með varúð hjá sjúklingum með vöðaslensfár (myasthenia gravis)(sjá kafla 4.8).

Ljósnaemi

Sýnt hefur verið fram á að cíprófloxacín veldur ljósnaemisviðbrögðum. Því skal ráðleggja sjúklingum sem fá cíprófloxacín að forðast sólarljós og útfólublátt ljós meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Miðtaugakerfi

Þekkt er að kinólónar geti hrint krömpum af stað eða lækkað krampaþröskuld. Cíprófloxacín skal nota með varúð hjá sjúklingum með truflun í miðtaugakerfi og sem hafa tilhneigingu til að fá krampa. Komi krampar fram skal hætta notkun cíprófloxacíns (sjá kafla 4.8). Viðbrögð af geðrænum toga geta komið fram jafnvel eftir fyrstu gjöf cíprófloxacíns. Í sjaldgæfum tilvikum getur þunglyndi verndað eða geðrof getur leitt til sjálfskaðandi hegðunar. Í þeim tilvikum á að hætta gjöf cíprófloxacíns.

Útlægur taugakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilvik skynfjöldaugakvilla eða skynhreyfifjöldaugakvilla sem veldur náladofa, minnkuðu snertiskyni, röskun á snertiskyni eða máttleysi hjá sjúklingum sem fá kinólón og flúorókinólón. Ráðleggja skal sjúklingum sem eru í meðferð með cíprófloxacíni að upplýsa lækinn áður en meðferð er haldið áfram ef vart verður við einkenni um taugakvilla á borð við verki, sviða, smástingi, dofa eða máttleysi svo koma megi í veg fyrir sjúkdómsástand sem hugsanlega er óafturkræft (sjá kafla 4.8).

Hjarta

Gæta þarf varúðar við notkun flúorókinólóna, þ.m.t. Ciprofloxacin Alvogen, hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir lengingu á QT-bili, t.d.:

- meðfætt LQT heilkenni (congenital long QT syndrome)
- samhlíða notkun lyfja sem vitað er að lengja QT bilið (t.d. sláttarglapastillandi lyfja af flokkum IA og III, þríhringja geðdeyfðarlyfja, makrólíða, geðrofslyfja)
- óleiðrétt elektrólýtaójafnvægi (t.d. kalíumbrest, magnesíumbrest)
- hjartasjúkdóma (t.d. hjartabilun, hjartadrep, hægtakt)

Aldraðir sjúklingar og konur geta verið næmari fyrir lyfjum sem lengja QTc bilið. Þess vegna þarf að gæta varúðar þegar flúorókinólónar, þ.m.t. Ciprofloxacin Alvogen, eru notaðir hjá þessum hópum. (Sjá kafla 4.2 Aldraðir, kafla 4.5, 4.8 og 4.9).

Meltingarfæri

Alvarlegur eða langvinnur niðurgangur sem kemur fram meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð (hugsanlega nokkrum vikum eftir meðferð) getur bent til sýklalyfjatengdrar ristilbólgu (lífshættuleg, hugsanlega banvæn) og krefst tafarlausrar meðferðar (sjá kafla 4.8). Í þeim tilvikum á samstundis að hætta meðferð með cíprófloxacíni og hefja viðeigandi meðferð. Ekki má nota lyf sem draga úr þarmahreyfingum við þessar aðstæður.

Nýru og þvagfæri

Greint hefur verið frá kristalmigu í tengslum við notkun cíprófloxacíns (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem fá meðferð með cíprófloxacíni þurfa því að fá nægilegan vökva og varast ber að þvag verði of basískt.

Lifur og gall

Greint hefur verið frá lifrardrepi og lífshættulegri lifrabilun eftir notkun cíprófloxacíns (sjá kafla 4.8). Komi einhverjar vísbendingar eða einkenni um lifrarsjúkdóm fram (t.d. lystarleysi, gula, dökkt þvag, kláði eða aumur kviður) skal hætta meðferðinni.

Glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa skortur

Greint hefur verið frá blóðlýsu við meðferð með cíprófloxacíni hjá sjúklingum með skort á glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa. Forðast skal notkun cíprófloxacíns hjá þessum sjúklingum nema ef talið er að hugsanlegir kostir vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Í þessum tilvikum skal fylgjast með hugsanlegri blóðlýsu.

Röskun á blóðsykri

Eins og við á um önnur kinólón hefur verið greint frá röskun á blóðsykri, þ.m.t. bæði blóðsykurlækkun og blóðsykurhækkun (sjá kafla 4.8), oftast hjá sjúklingum með sykursýki sem fá meðferð með sykursýkilyfi til inntöku (t.d. glíbenklamíði) eða insúlíni. Tilkynnt hefur verið um tilvik dauðadás af völdum blóðsykurlækkunar. Ráðlagt er að hafa náði eftirlit með blóðsykri hjá sykursýkisjúklingum.

Ónæmi

Meðan á meðferð með cíprófloxacín stendur, eða eftir að henni er lokið, er mögulegt að bakteríur ónæmar fyrir cíprófloxacín, með eða án klínískt greinilegrar ofanísýkingar, einangrist. Sérstök áhætta getur verið á að cíprófloxacín ónæmum bakteríum fjölgi þegar á langtímameðferð stendur og við meðferð sýkinga sem hafa komið fram á sjúkrahúsi og/eða sýkingar af völdum *Staphylococcus* og *Pseudomona* tegunda.

Cýtókróm P450

Cíprófloxacín hamlar ensíminu CYP 1A2 og getur því valdið aukinni sermisþéttni lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms (t.d. teofyllín, clozapín, ropiniról og tizanidín). Ekki á að gefa cíprófloxacín og tizanidín samhliða. Því skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá þessi lyf samhliða cíprófloxacín með tilliti til klínískra vísbendinga um ofskömmun og ákvörðun á þéttni í sermi (t.d. teofyllín) kann að vera nauðsynleg (sjá kafla 4.5).

Metótrexat

Notkun cíprófloxacíns samhliða metótrexati er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Milliverkanir við rannsóknaniðurstöður

Vegna *in vitro* virkni cíprófloxacíns gegn *Mycobacterium tuberculosis* geta niðurstöður bakteríuprófa verið falskt neikvæðar úr sýnum hjá sjúklingum sem eru á cíprófloxacín meðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á cíprófloxacín:

Lyf sem vitað er að lengja QT bil

Eins og við á um önnur flúórókínólón þarf að nota Ciprofloxacin Alvogen með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf sem vitað er að lengja QT bilið (t.d. sláttarglapastillandi lyf af flokkum IA og III, þríhringja geðdeyfðarlyf, makrólíða, geðrofslyf) (sjá kafla 4.4).

Sambönd sem innihalda klóbindinga

Samhliða gjöf cíprófloxacíns (til inntöku) og lyfja eða bætiefna sem innihalda fleirgildar katjónir (t.d. kalsíum, magnesíum, ál, járn) og fosfatbindandi fjölliður (t.d. sevelamer), súkralfat eða sýrubindandi lyf og lyf sem eru stuðpúðar (t.d. dídanósín töflur), lyf sem innihalda magnesíum, ál eða kalsíum draga úr frásogi cíprófloxacíns. Þess vegna á að gefa cíprófloxacín annað hvort 1-2 klst. fyrir eða að minnsta kosti 4 klst. eftir inntöku framangreindra efnasambanda. Þetta á ekki við um sýruhemjandi lyf í flokki H₂ viðtakablokka.

Fæða og mjólkurafurðir

Kalsíum í fæðu hefur engin marktæk áhrif á frásogið. Engu að síður skal forðast að neyta eingöngu mjólkurafurða eða steinefnabætts ávaxtasafa (t.d. mjólk, jógurt, kalsíumbættan appelsínusafa) með cíprófloxacín, því það getur dregið úr frásogi cíprófloxacíns.

Probenecíð

Probenecíð truflar seytingu cíprófloxacíns í nýrum. Samhliða gjöf probenecíðs og cíprófloxacíns eykur þéttni cíprófloxacíns í sermi.

Áhrif cíprófloxacíns á önnur lyf:

Tizanidín

Ekki má gefa tizanadín ásamt cíprófloxacín (sjá kafla 4.3). Í klínískum rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum jókst þéttni tizanidíns í sermi þegar það var gefið samtímis cíprófloxacín (7-föld

aukning á C_{max} , dreifisvið : 4-21 falt; 10-föld aukning á AUC, dreifisvið 6-24 falt). Aukin þéttni tizanidíns í sermi tengist hugsanlegum lágþrýstingi og róandi áhrifum .

Metótrexat

Samtímis notkun cíprófloxacíns og metótrexats getur hamlað útskilnaði metótrexats um nýrnaþíplur, sem hugsanlega getur aukið þéttni metótrexats í plasma og aukið hættu á eituráhrifum sem tengjast metótrexati. Því er ekki mælt með samhliða gjöf (sjá kafla 4.4).

Teófillín

Samhliða gjöf cíprófloxacíns og teófillíns getur valdið óæskilegri hækkun á þéttni teófillíns í sermi. Þetta getur stuðlað að aukaverkunum af völdum teófillíns, sem í sjaldgæfum tilvikum geta verið lífshættulegar eða banvænar. Við samhliða notkun skal fylgjast með þéttni teófillíns í sermi og minnka teófillínskammtinn eftir því sem þörf er á (sjá kafla 4.4).

Aðrar xantínafléiður

Greint hefur verið frá aukinni þéttni koffeíns eða pentoxifyllíns (oxpentifyllín) í sermi, þegar þessar xantínafléiður eru gefnar samhliða cíprófloxacíni.

Fenýtóín

Samhliða gjöf cíprófloxacíns og fenýtóíns getur aukið eða dregið úr þéttni fenýtóíns í sermi, því er ráðlagt að fylgjast með þéttinni.

Segavarnalyf til inntöku

Samhliða gjöf cíprófloxacíns og warfaríns getur aukið segavarnandi verkun warfaríns. Greint hefur verið frá fjölda tilvika sem sýnir aukna virkni segavarnarlyfja til inntöku hjá sjúklingum sem hafa fengið sýklalyf, þ.m.t. flúórókínólóna. Hættan getur verið breytileg og fer eftir undirliggjandi sýkingu, aldri og almennu ástandi sjúklings, þannig að erfitt er að meta hvað veldur aukningu á INR (international normalised ratio). Mælt er með tíðu eftirliti með INR meðan á samhliða meðferð cíprófloxacíns og segavarnarlyfsins stendur og skömmu eftir að henni hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

Rópíniról

Í klínískum rannsóknum kom fram að samhliða notkun rópíniróls og cíprófloxacíns, sem hamlar ensímið CYP450 1A2 í meðallagi mikið, eykur C_{max} um 60% og AUC um 84%. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast rópíniróli og breyta skömmtum eins og við á, meðan á samhliða meðferð með cíprófloxacíni stendur og skömmu eftir að henni hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

Klózapín

Eftir samhliða gjöf cíprófloxacíns 250 mg og klózapíns í 7 daga, jókst þéttni clozapíns um 29% og N-desmetýlklózapíns um 31%. Klínískt eftirlit ásamt viðeigandi breytingum á skömmtum klózapíns er ráðlagt meðan á samhliða meðferð með cíprófloxacíni stendur og skömmu eftir að henni hefur verið hætt (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Tiltækar upplýsingar um gjöf cíprófloxacín á meðgöngu benda hvorki til fósturskemmda né eiturverkana á fóstur/nýbura. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eiturverkana á æxlun. Hjá ungum og ófæddum dýrum sem hafa verið útsett fyrir kínólónum hafa áhrif á óþroskað brjósk komið í ljós, því er ekki hægt að útiloka að lyfið geti valdið skemmdum á liðbrjóski í óþroskuðum líffærum hjá mönnum/fóstri (sjá kafla 5.3).

Í varúðarskyni er æskilegt að forðast notkun cíprófloxacíns á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Cíprófloxacín berst í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegrar hættu á liðskemmdum á ekki að nota cíprófloxacín meðan á brjóstagjöf stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna áhrifa lyfsins á taugar getur cíprófloxacín haft áhrif á viðbragðsflýti. Því getur hæfni til aksturs og notkunar véla verið skert.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru ógleði og niðurgangur.

Eftirfarandi aukaverkanir sem eru byggðar á klínískum rannsóknum og lyfjagát eftir markaðssetningu með cíprófloxacíni (til inntöku, í bláæð og kaflaskipt meðferð) eru flokkaðar eftir tíðni. Í tíðnigreiningunni voru niðurstöður bæði eftir inntöku cíprófloxacíns og eftir gjöf í bláæð.

Lífærakerfi	Algengar (≥1/100 til <1/10)>	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)>	Mjög sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)>	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og snýkjudyra		Sveppaofaní-sýkingar	Ristilbólga tengd sýklalyfjum (í örfáum tilvikum lífshættuleg (sjá kafla 4.4)		
Blóð og eitlar		Eósíníklafjöld	Hvítfrumnafæð Blóðleysi Daufkyrningafæð Hvítfrumnafjölgun Blóðflagnafæð Blóðflagnafjölgun	Rauðalos-blóðleysi Kyrningahrap Blóðfrumnafæð (lífshættuleg) Beinmergs-bæling (lífshættuleg)	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Ofnæmisbjúgur/ ofsabjúgur	Bráðaofnæmi Ofnæmislost (lífshættulegt) (sjá kafla 4.4) Sermissóttar-lík viðbrögði	
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	Blóðsykurhækkun		Dauðadá af völdum blóðsykurlækkunar (sjá kafla 4.4)
Innkirtlar					Heilkenni óviðeigandi seytingar þvagstemmuvaka (SIADH).

Lífærakerfi	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Geðræn vandamál*		Skynhreyfi- ofvirkni/ óróleiki	Rugl og áttavilla Kvíði Óeðlilegar draumfarir Geðdeyfð Ofskynjanir	Geðrofsviðbrögð (sjá kafla 4.4)	
Taugakerfi*		Höfuðverkur Sundl Svefntruflanir Truflun á bragðskyni	Breytt og/eða truflað húðskyn Minnkað næmi fyrir ertingu Skjálfti Flog (sjá kafla 4.4) Svimi	Migreni Truflun á samhæfingu hreyfinga Óstöðugt göngulag Truflun á lyktarskyni Aukið næmi fyrir ertingu Aukinn innankúpu- þrýstingur	Úttaugakvilli (sjá kafla 4.4)
Augu*			Sjóntruflanir	Truflað litarskyn	
Eyru og völundarhús*			Eyrnasuð Heyrnarleysi/ heyrnarskerðing		
Hjarta**			Hraður hjartsláttur		Sleglasláttar- glöp og <i>torsades de pointes</i> (aðallega skráð hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir QT lengingu). QT lenging á hjartarafriti (sjá kafla 4.4 og 4.9). Kounis- heilkenni.
Æðar**			Æðavíkkun Blóðþrýstings- lækkun Yfirlið	Æðabólga	
Öndunafæri, brjósthol og miðmæti			Andnauð (m.a. astmalíkt ástand)		

Lífærakerfi	Algengar (≥1/100 til <1/10)>	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)>	Mjög sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)>	Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Meltingarfæri	Ógleði Niður- gangur	Uppköst Verkir í meltingar- færum og kvið Meltingar- truflanir Uppþemba		Brisbólga	
Lifur og gall		Aukning transamínasa Aukið bilirúbin	Skert lifrarstarfsemi Gula Lifrabólga	Lifrardrep (sem örsjaldan verður að lífshættulegri lifrabilun) (sjá kafla 4.4)	
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði Ofsakláði	Ljósnaemi (sjá kafla 4.4)	Depilblæðingar Regnbogaroða- sótt Þrymlaroði Stevens-Johnson heilkenni (hugsanlega lífshættulegt) Drep í húðþekju (hugsanlega lífshættulegt)	
Stoðkerfi og stoðvefur*		Verkir í stoðkerfi (t.d. í útlimum, baki, brjósti) Liðverkur	Vöðvaverkur Liðbólga Aukin vöðvaspenna og sinadráttur	Vöðvamáttleysi Sinarbólga Sinarrof (aðallega í hásin) (sjá kafla 4.4) Versnun á einkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.4)	
Nýru og þvaggfæri		Skert nýrnastarfsemi	Nýrnabilun Blóð í þvagi Kristallamiga (sjá kafla 4.4) Millivefsnýrna- bólga (tubulointerstitial nephritis)		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*		Þróttleysi Hiti	Bjúgur Aukin svitamyndun		
Rannsókn- niðurstöður		Aukning á alkalískum fosfatasa í blóði	Óeðlileg prótrombínildi Aukinn amýlasi		

*Örsjaldan hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir sem voru langvarandi (stöðu í nokkra mánuði eða ár), ollu fötlun og voru hugsanlega óafturkræfar, og komu fram í mismunandi og stundum

mörgum líffærakerfum og skynfærum (þ.m.t. viðbrögð á borð við sínarbólgu, sínarslit, liðverki, verki í útlimum, röskun á göngulagi, taugakvilla ásamt náladofa og taugaverk, þreytu, geðræn einkenni (þar á meðal svefnraskanir, kvíði, kvíðaköst, þunglyndi og sjálfsvígshugsanir), skerðingu minnis og einbeitingar, og skerðingu á heyrn, sjón, bragðskyni eða lyktarskyni) í tengslum við notkun kírólóns og flúórókínólóns, óháð öðrum áhættuþáttum sem þegar eru fyrir hendi (sjá kafla 4.4).

**Tilkynnt hefur verið um tilvik ósæðargúlps og –flysjunar, stundum með rofi (þ.m.t. banvæn tilvik) og um leka í hjartalokum hjá sjúklingum sem fengu flúórókínólóna (sjá kafla 4.4).

Börn

Upplýsingar um tíðni liðkvilla, sem nefndir eru hér að ofan, eru fengnar úr niðurstöðum rannsókna á fullorðnum. Hjá börnum er liðkvilli algeng aukaverkun (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá einkennum ofskömmunar eftir 12 g. Eftir 16 g bráða ofskömmun var greint frá bráðri nýrnabilun.

Einkenni ofskömmunar eru sundl, skjálfti, höfuðverkur, þreyta, flog, ofskynjanir, ringlun, magaóþægindi, skert nýrna- og lifrarstarfsemi ásamt kristöllum og blóði í þvagi. Greint hefur verið frá tímabundnum eituráhrifum á nýru.

Auk hefðbundinna neyðaraðgerða er mælt með að fylgst sé með nýrnastarfsemi, m.a sýrustigi þvags og ef nauðsyn krefur gera þvagið súrt til að koma í veg fyrir kristallamyndun. Sjúklingurinn á að vera vel vatnshaldinn. Einungis lítið magn ciprofloxacins (<10%) skilst út við blóð- eða kviðskilun.

Meðferð eftir ofskömmun miðast við einkenni. Fylgjast þarf með hjartarafriti vegna möguleika á lengingu QT bils.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flúórókínólónar; ATC-flokkur: J 01 M A 02.

Verkunarháttur:

Cíprófloxacín er sýklalyf í flokki flúórókínólóna og bakteríudrepandi eiginleikar þess eru vegna hömlunar teg. II tóþóísómerasa (DNA gýrasa) og tóþóísómerasa IV, sem eru nauðsynlegir fyrir eftirmyndun, umritun, viðgerðir og samruna DNA í bakteríum.

Tengsl lyfjahvarfa og/lyfhrifa(PK/PD):

Verkun er aðallega háð tengslum hámarksþéttni í sermi (C_{max}) og lágmarksheftistyrk (MIC) cíprófloxacíns á sjúkdómasvaldandi bakteríu og tengslum flatarmáls undir þéttiferli (AUC) og MIC.

Verkunarháttur ónæmis:

Ónæmi cíprófloxacíns *in vitro* getur verið vegna stökkbreytinga sem gerast í þrepum bæði í tóþóísómerasa II, (DNA gýrasa) og tóþóísómerasa IV. Umfang krossónæmis milli cíprófloxacíns og annarra flúórókínólóna sem afleiðing er mismunandi. Ein stökkbreyting þarf ekki að valda klínísku

ónæmi, en margar stökkbreytingar valda yfirleitt klínísku ónæmi fyrir mörgum eða öllum virkum efnum tiltekens flokks.

Ógegndræpi og/eða útdæling (efflux pump) sem verkunarháttur ónæmis getur haft ýmis áhrif á næmi flúórókinólóna, sem er háð eðlis- og efnafræðilegum eiginleikum ýmissa virkra efna innan lyfjaflokksins og sækni flutningskerfa í hvert efni. Almenn eru allir *in vitro* verkunarhættir varðandi ónæmi skoðaðir í klínískum stofnum. Verkunarháttur ónæmis sem gerir önnur sýklalyf óvirk eins og gegndræpishindrun (algengt hjá *Pseudomonas aeruginosa*) og útdæling geta haft áhrif á næmi fyrir cíprófloxacíni.

Greint hefur verið frá plasmíðbornu ónæmi sem ákvarðað er með qnr geni.

Virknisvið:

Næmismörk (breakpoints) skilur næma stofna frá stofnum með miðlungsnæmi og miðlungsnæma frá ónæmum stofnum:

EUCAST leiðbeiningar

Örverur	Næmar	Ónæmar
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> tegundir ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> og <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Næmismörk óháð tegundum *	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

1. *Staphylococcus* tegundir. - næmismörk fyrir cíprófloxacín tengjast háskammtameðferð.

* Næmismörk sem ekki tengjast ákveðnum tegundum hafa aðallega verið ákvörðuð á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháðar MIC-dreifingu tegunda. Þau skal eingöngu nota fyrir tegundir sem eru ekki með tegundarsértæk næmismörk og þau eru ekki ætluð tegundum þar sem næmispróf eru ekki ráðlögð.

Tíðni áunnins ónæmis getur verið breytileg milli landssvæða og frá einum tíma til annars hjá einstökum tegundum og staðbundin þekking á ónæmi er mikilvæg einkum við meðhöndlun alvarlegra sýkinga. Leita skal eftir álitum sérfræðinga þegar útbreiðsla ónæmis er með þeim hætti að notkun lyfsins getur verið vafasöm við einhverjum tegundum sýkinga.

Flokkun örvera með tilliti til næmis fyrir cíprófloxacíni (*Streptococcus* tegundir sjá kafla 4.4)

Tegundir sem eru yfirleitt næmar

Loftháðar Gram-jákvæðar örverur

Bacillus anthracis (1)

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

Aeromonas tegundir
Brucella tegundir
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae *
Legionella tegundir
Moraxella catarrhalis *
Neisseria meningitidis
Pasteurella tegundir
Salmonella tegundir*
Shigella tegundir*
Vibrio tegundir
Yersinia pestis

Loftfælnar örverur

Mobiluncus

Aðrar örverur

Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál

Loftháðar Gram-jákvæðar örverur

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus tegundir *(2)

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

Acinetobacter baumannii⁺
Burkholderia cepacia ⁺*
Campylobacter tegundir⁺*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae *
Escherichia coli *
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae *
Morganella morganii ⁺*
Neisseria gonorrhoeae *
Proteus mirabilis ⁺*
Proteus vulgaris *
Providencia tegundir
Pseudomonas aeruginosa ⁺*
Pseudomonas fluorescens +
Serratia marcescens ⁺*

Loftfælnar örverur

Peptostreptococcus tegundir
Propionibacterium acnes

Tegundir með arfbundið ónæmi

Loftháðar Gram-jákvæðar örverur

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Loftháðar Gram-neikvæðar örverur

Stenotrophomonas maltophilia

Loftfælnar örverur

Að undanskildum þeim sem taldar eru upp hér að ofan

Aðrar örverur

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Sýnt hefur verið fram á áhrif næmra stofna við samþykktum ábendingum

+ Tíðni $\geq 50\%$ í einu eða fleiri löndum innan Evrópusambandsins

(\$): Eðlilegt næmi milliefnis þegar ekki er um áunnið ónæmi er að ræða

(1): Rannsóknir hafa verið gerðar á sýkingum í tilraunaskyni á dýrum við innöndunar á gróum *Bacillus anthracis*. Rannsóknirnar leiddu í ljós að notkun sýklalyfja fljótlega eftir útsetningu, gerir það að verkum að hægt er að koma í veg fyrir sjúkdóm þegar meðferðin gengur út á að fækka gróum hjá lífverunni í innöndunarskammtinum. Ráðlagður skammtur hjá mönnum byggist aðallega á *in vitro* næmi og á dýratilraunum ásamt takmörkuðum niðurstöðum frá mönnum. Tveggja mánaða meðferð hjá fullorðnum með cíprófloxacín til inntöku í eftirfarandi skömmtum: 500 mg tvisvar á dag, sem er talið áhrifaríkt til að koma í veg fyrir miltisbrand hjá mönnum. Læknir sem sér um meðferðina skal vísa í sammælisskjal viðkomandi lands eða alþjóðlegt sammælisskjal um meðferð á miltisbrandi.

(2): Mjög algengt er að methicillín ónæmir *S. aureus* séu einnig ónæmir fyrir flúórókínólónum. Tíðni methicillíns ónæmis er í kringum 20 til 50% á meðal allra tegunda stafýlókokka og er yfirleitt meira í einangruðum stofnum eftir sjúkrahússmit.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku staks skammts af 250 mg, 500 mg eða 750 mg cíprófloxacín töflum frásogast cíprófloxacín hratt og nær algjörlega, aðallega frá smáþörmum. Hámarksþéttni í sermi næst eftir 1-2 klst.

Eftir staka 100-750 mg skammta verður hámarksþéttni (C_{max}) í sermi skammtaháð milli 0,56 og 3,7 mg/l. Þéttni í sermi eykst í réttu hlutfalli við skammta sem eru allt að 1.000 g. Heildaraðgengi er um 70-80%.

Sýnt hefur verið fram á að eftir 500 mg til inntöku á 12 klst. fresti verður flatarmál undir þéttiferli (AUC) jafnt og eftir 400 mg af cíprófloxacín sem gefið er með innrennsli í bláæð á 60 mínútum á 12 klst. fresti.

Dreifing

Cíprófloxacín er lítið próteinbundið (20-30%). Cíprófloxacín er aðallega á ójónuðu formi í plasma og dreifingarrúmmál er stórt, 2-3 l/kg líkamspyngdar við stöðuga þéttni. Þéttni cíprófloxacíns verður mikil í flestum vefjum eins og í lungum (þekjuvökvi (epithelial fluid), rykætur (alveolar macrophages), vefjasýni), holrúnum, sýktum vefjaskemmdum (cantharides blister fluid) og á þvag- og kynfærum (þvag, blöðruhálskirtill, legslímhúð) þar sem heildarþéttni er meiri en sú þéttni sem næst í plasma.

Umbrot

Greint hefur verið frá lítilli þéttni fjögurra umbrotsefna sem eru: desetylencíprófloxacín (M 1), súlfócíprófloxacín (M 2), oxócíprófloxacín (M 3) og formýlcíprófloxacín (M 4). Umbrotsefnin sýna örverueyðandi verkun *in vitro* en í minna mæli en móðurefnið.

Vitað er cíprófloxacín hamlar CYP 450 1 A 2 ísó-ensímum í meðallagi mikið.

Brotthvarf

Cíprófloxacín skilst að mestu óbreytt út um nýru og í minna mæli með hægðum. Helmingunartími útskilnaðar hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er u.þ.b. 4-7 klst.

Brotthvarf cíprófloxacíns (hlutfall (%) af skammti)		
	Inntaka	
	Þvag	Hægðir
Cíprófloxacín	44,7	25,0
Umbrotsefni (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Nýrnaúthreinsun er 180-300 ml/kg/klst. og heildarúthreinsun líkamans er 480-600 ml/kg/klst. Nýrnaútskilnaður cíprófloxacíns verður bæði með gauklasíun og píplaseytingu. Þegar nýrnastarfsemi er alvarlega skert eykst helmingunartími cíprófloxacíns í allt að 12 klst.

Önnur úthreinsun en nýrnaúthreinsun stafar fyrst og fremst af virkri seytingu í þörmum og umbroti. Eitt prósent af gefnum skammti skilst út með galli en þar er þéttni lyfsins mikil.

Börn

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um lyfjahvörf hjá börnum.

Rannsókn á börnum leiddi í ljós að C_{max} og AUC er ekki aldursháð (fyrir eldri en 1 árs). Engin marktæk aukning á C_{max} og AUC eftir endurtekna skammta (10 mg/kg þrisvar á dag) kom í ljós.

Hjá 10 börnum með alvarlega blóðsýkingu var C_{max} 6,1 mg/l (á bilinu 4,6-8,3 mg/l) eftir eins klukkutíma innrennsli í bláæð sem var 10 mg/kg hjá börnum yngri en eins árs samanborið við 7,2 mg/l (á bilinu 4,7-11,8 mg/l) fyrir börn á aldrinum 1-5 ára. AUC var 17,4 mg*klst/l (á bilinu 11,8-32,0 mg*klst/l) og 16,5 mg*klst/l (á bilinu 11,0-23,8 mg*klst./l) fyrir hvern aldurshóp.

Þessi gildi eru innan þeirra marka sem greint hefur verið frá fyrir fullorðna við ráðlagða skammta. Byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa hjá börnum með mismunandi sýkingar, er áætlaður meðalhelmingunartími hjá börnum u.þ.b. 4-5 klst. og aðgengi mixtúru, dreifu er á bilinu 50-80%.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Eins og fjöldi annarra kinólóna hafa klínískir skammtar af cíprófloxacíni áhrif á ljósnæmi (phototoxic) hjá dýrum. Gögn um stökkbreytandi/krabbameinsvaldandi ljósáhrif sýna að cíprófloxacín hefur væg stökkbreytandi eða æxlismyndandi áhrif af völdum ljóss *in vitro* og í dýratilraunum. Áhrifin voru sambærileg og eftir aðra gýrasahemla.

Áhrif á liði

Cíprófloxacín getur eins og aðrir gýrasahemlar valdið skemmdum á liðum meðan á vaxtarfasa ungra dýra stendur. Umfang liðskemmda fer eftir aldri, dýrategund og skammti. Unnt er að draga úr liðskemmdum með því að minnka álag á liðina. Rannsóknir á fullorðnum dýrum (rottum, hundum) bentu ekki til liðskemmda. Í rannsókn á ungum veiðihundum olli cíprófloxacín í ráðlögðum skömmtum alvarlegum breytingum á liðum eftir tveggja vikna meðferð, breytingarnar voru enn til staðar að 5 mánuðum liðnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maíssterkja, örkristallaður sellulósi, krosópívdón, kísiltvíoxíðkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósi, makrógól 4000 og títantvíoxíð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/ál þynnupakkingar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

250 mg: IS/1/08/143/01

500 mg: IS/1/08/143/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. nóvember 2008.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. apríl 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. mars 2026.