

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Síprox 250 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg cíprófloxacín (sem cíprófloxacínhýdróklóríð einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Hvítar eða gulleitar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum flötum og hliðarskoru, merktar C250 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Síprox 250 mg filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar til meðhöndlunar á eftirtöldum sýkingum (sjá kafla 4.4 og 5.1). Athuga ætti sérstaklega tiltækar upplýsingar um ónæmi fyrir cíprófloxacíninu áður en meðferð er hafin.

Fullorðnir

- Sýkingar í neðri hluta öndunarvegar af völdum Gram-neikvæðra baktería
- Versnun langvinnrar lungnateppu
 - Við versnun langvinnrar lungnateppu, skal aðeins nota Síprox þegar talið er að notkun annarra bakteríulyfja, sem almennt eru ráðlögð til meðferðar gegn þessum sýkingum, eigi ekki við.
 - Lungnaberkjusýkingar í berkjuskúlk (bronchiectasis) eða vegna slímseigjusjúkdóms (cystic fibrosis)
 - Lungnabólga
- Langvinn miðeyrabólga með ígerð
- Bráð versnun langvinnrar skútabólgu, einkum af völdum Gram-neikvæðra baktería
- Einföld, bráð blöðrubólga
 - Við einfaldri, bráðri blöðrubólgu skal aðeins nota Síprox þegar talið er að notkun annarra bakteríulyfja, sem almennt eru ráðlögð til meðferðar gegn þessum sýkingum, eigi ekki við.
- Bráð nýra- og skjóðubólga
- Flóknar þvagfærasýkingar
- Blöðruhálskirtilsbólga af völdum baktería
- Þvagrásarbólga og leghálsbólga af völdum gónókokka sem stafa af næmri lekandabakteríu (*Neisseria gonorrhoeae*)
- Eistalyppu-eistnabólga, þ.m.t. tilfalli af völdum *Neisseria gonorrhoeae*

- Bólgujúkdómur í grindarholi, þ.m.t. tilfelli af völdum *Neisseria gonorrhoeae*

Þegar ofantaldar æxlunarfærasýkingar eru, eða eru taldar vera, af völdum *Neisseria gonorrhoeae* er sérstaklega mikilvægt að afla staðbundinna upplýsinga um algengi mótstöðu gegn cíprófloxacíni og að staðfesta næmi með rannsóknum.

- Sýkingar í meltingarfærum (t.d. ferðamannaniðurgangur)
- Sýkingar í kviðarholi
- Sýkingar í húð og mjúkvef af völdum Gram-neikvæðra baktería
- Illkynja hlustarbólga
- Sýkingar í beinum og liðum
- Cíprófloxacín má nota til að meðhöndla sjúklinga með daufkýrningafæð og hita sem talið er að stafi af bakteríusýkingu
- Fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum hjá sjúklingum með daufkýrningafæð
- Fyrirbyggjandi meðferð vegna ífarandi sýkinga af völdum *Neisseria meningitidis*
- Innöndunarmiltisbrandur (varnandi eftirmeðferð og læknanði meðferð)

Börn og unglingar

- Berkju- og lungnasýkingar af völdum *Pseudomonas aeruginosa* hjá sjúklingum með slímseigjúsúkdóm
- Flóknar þvagfærasýkingar og bráð nýra- og skjóðubólga
- Innöndunarmiltisbrandur (fyrirbyggjandi eftir útsetningu og læknanði meðferð)

Cíprófloxacín má einnig nota við öðrum alvarlegum sýkingum hjá börnum og unglungum þegar það er talið nauðsynlegt.

Aðeins lækna með reynslu í meðferð slímseigjúsúkdóms (cystic fibrosis) og/eða alvarlegra sýkinga hjá börnum og unglungum ættu að ákveða meðferð með Síprox (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Taka skal mið af opinberum leiðbeiningum um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skömmun er ákveðin eftir ábendingu, alvarleika og staðsetningu sýkingar, næmi sýkingarvalds fyrir cíprófloxacíni, nýrnastarfsemi hjá sjúklingi og líkamsþyngd hjá börnum og unglungum.

Lengd meðferðar fer eftir alvarleika sjúkdóms og örverufræðilegri og klínískri þróun.

Við meðferð sýkinga af völdum ákveðinna baktería (t.d. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobaktería* og *Staphylokokka*) getur þurft að nota stærri skammta af cíprófloxacíni og önnur viðeigandi sýklalyf samhliða.

Meðferð sumra sýkinga (t.d. bólgujúkdóma í grindarholi, sýkinga í kviðarholi, sýkinga hjá sjúklingum með daufkýrningafæð og sýkinga í beinum og liðum) getur krafist samhliða notkunar annarra viðeigandi sýklalyfja eftir því um hvaða sýkingarvalda er að ræða.

Fullorðnir

Ábendingar		Dagskammtur í mg	Heildarlengd meðferðar (að meðtalinni mögulegri upphafs-meðferð með inngjöf cíprófloxacíns utan meltingarfæra)
Sýkingar í neðri hluta öndunarvegjar		500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
Sýkingar í efri hluta öndunar- vegjar	Bráð versnun langvinnrar skútabólgu	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
	Langvinn miðeyrabólga með ígerð	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
	Illkynja hlustarbólga	750 mg tvisvar á dag	28 dagar upp í 3 mánuði
Þvagfærasýkingar	Blöðrubólga án fylgikvilla	250 mg tvisvar á dag til 500 mg tvisvar á dag	3 dagar
		Hjá konum fyrir tíðahvörf má nota stakan 500 mg skammt.	
	Blöðrubólga með fylgikvillum Nýra- og skjóðubólga án fylgikvilla	500 mg tvisvar á dag	7 dagar
	Nýra- og skjóðubólga með fylgikvillum	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	a.m.k. 10 dagar, má halda áfram í 21 dag eða lengur í sérstökum tilfellum (eins og við ígerð)
	Blöðruhálskirtilsbólga	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	2-4 vikur (bráð) til 4-6 vikur (langvinn)
Sýkingar í æxlunarfærum	Leghálssbólga af völdum gonokokka og þvagrásarbólga	500 mg sem stakur skammtur	1 dagur (stakur skammtur)
	Eistalyppu-eistabólga og grindarholsbólga	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	a.m.k. 14 dagar
Sýkingar í meltingarvegi og kviðarholi	Niðurgangur vegna sjúkdómsvaldandi baktería, þ.m.t. <i>Shigella</i> tegunda (annarra en <i>Shigella dysenteriae</i> tegund 1) og tilraunameðferð á alvarlegum ferðamannaniðurgangi	500 mg tvisvar á dag	1 dagur
	Niðurgangur vegna <i>Shigella dysenteriae</i> tegund 1	500 mg tvisvar á dag	5 dagar
	Niðurgangur vegna <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg tvisvar á dag	3 dagar
	Taugaveiki	500 mg tvisvar á dag	7 dagar
	Sýkingar í kviðarholi af völdum Gram- neikvæðra baktería	500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	5 til 14 dagar
Sýkingar í húð og mjúkvæf		500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	7 til 14 dagar
Sýkingar í beinum og liðum		500 mg tvisvar á dag til 750 mg tvisvar á dag	hámark 3 mánuðir
Meðferð gegn sýkingum eða fyrirbyggjandi		500 mg tvisvar á dag til	Meðferð ætti að halda

meðferð hjá sjúklingum með daufkyrningafæð Cíprófloxacín ætti að gefa samhliða öðrum viðeigandi sýklalyfjum í samræmi við opinberar leiðbeiningar.	750 mg tvisvar á dag	áfram allan þann tíma sem sjúklingur stríðir við daufkyrningafæð
Fyrirbyggjandi meðferð gegn sýkingum af völdum <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg sem stakur skammtur	1 dagur (stakur skammtur)
Innöndunarmiltisbrandur; fyrirbyggjandi eftir útsetningu og lækandi meðferð fyrir einstaklinga sem geta tekið inn lyf og það er klínískt viðeigandi. Lyfjameðferð ætti að hefja eins fljótt og hægt er eftir mögulega eða staðfesta útsetningu.	500 mg tvisvar á dag	60 dagar frá staðfestingu á útsetningu fyrir <i>Bacillus anthracis</i>

Börn og unglingar

Ábendingar	Skammtur á dag í mg	Heildarlengd meðferðar (að meðtalinni mögulegri upphafsmeðferð með inngjöf cíprófloxacíns utan meltingarfæra)
Slímseigjusjúkdómur (cystic fibrosis)	20 mg/kg líkamspunga tvisvar á dag, hámarks skammtur 750 mg hver skammtur.	10 til 14 dagar
Þvagfærasýkingar með fylgikvillum og nýrna- og skjóðubólga	10 mg/kg líkamspunga tvisvar á dag til 20 mg/kg líkamspunga tvisvar á dag, að hámarki 750 mg hver skammtur.	10 til 21 dagar
Innöndunarmiltisbrandur; fyrirbyggjandi eftir útsetningu og lækandi meðferð fyrir einstaklinga sem geta tekið inn lyf þegar það er klínískt viðeigandi. Lyfjameðferð ætti að hefja eins fljótt og hægt er eftir mögulega eða staðfesta útsetningu.	10 mg/kg líkamspunga tvisvar á dag til 15 mg/kg líkamspunga tvisvar á dag, að hámarki 500 mg hver skammtur.	60 dagar frá staðfestingu á útsetningu fyrir <i>Bacillus anthracis</i>
Aðrar alvarlegar sýkingar	20 mg/kg líkamspunga tvisvar á dag, hámark 750 mg hver skammtur.	Eftir tegund sýkingar

Aldraðir sjúklingar

Skammta fyrir aldraða ætti að ákveða eftir alvarleika sýkingar og kreatínín úthreinsun sjúklings.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ráðlagðir upphafs- og viðhaldsskammtar fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi:

Kreatínín úthreinsun [ml/mín./1,73 m ²]	Kreatínín í sermi [µmol/l]	Skammtur til inntöku [mg]
> 60	< 124	Venjuleg skömmtun.
30-60	124 to 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 aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skömmtun fyrir börn með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

Lyfjagiöf

Töflurnar á að gleypa heilar með vökva. Þær má taka óháð máltíðum. Ef þær eru teknar á fastandi maga frásogast virka efnið hraðar. Cíprófloxacín töflur ætti ekki að taka með mjólkurvörum (t.d. mjólk, jógúrt) eða ávaxtasöfum með viðbættum steinefnum (t.d. kalsíumbættum appelsínusafa) (sjá kafla 4.5).

Í alvarlegum tilfellum og þegar sjúklingur er ófær um að taka töflur (t.d. sjúklingar sem fá næringu beint í maga) er mælt með að meðferð sé með cíprófloxacíns í æð þar til inntaka er möguleg.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir öðrum kínlólónum 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 áður hafa fengið alvarlegar aukaverkanir við notkun lyfja sem innihalda kínlólón eða flúorókínlólón (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 áhættu/ávinningi (sjá einnig kafla 4.3).

Alvarlegar sýkingar og blandaðar sýkingar af völdum Gram-jákvæðra og loftfælinna örvera
Cíprófloxacín einlyfjameðferð hentar ekki til meðhöndlunar á alvarlegum sýkingum og sýkingum sem gætu verið af völdum Gram-jákvæðra og loftfælinna sýkingarvalda. Slíkar sýkingar þarf að meðhöndla með öðrum viðeigandi sýklalyfjum ásamt cíprófloxacíni.

Streptokokkasýkingar (Streptococcus pneumoniae meðtalin)

Ekki er mælt með cíprófloxacíni við meðferð á streptokokkasýkingum vegna ófullnægjandi verkunar.

Sýkingar í æxlunarferum

Eistalypu-eistnabólga og bólgusjúkdómur í grindarholi getur stafað af flúorókínlólón ónæmum *Neisseria gonorrhoeae*. Nota þarf önnur viðeigandi sýklalyf ásamt cíprófloxacíni nema hægt sé að útiloka cíprófloxacín ónæmar *Neisseria gonorrhoeae*. Hafi ekki fengist klínískar framfarir eftir þriggja daga meðferð ætti að endurmeta meðferðina.

Sýkingar í kviðarholi

Takmarkaðar upplýsingar eru um áhrif cíprófloxacíns á sýkingar í kviðarholi eftir skurðaðgerðir.

Ferðamannaniðurgangur

Val á cíprófloxacíni ætti að taka mið af upplýsingum um ónæmi viðkomandi sýkingarvalda í viðkomandi löndum.

Sýkingar í beinum og liðum

Cíprófloxacín ætti að nota ásamt öðrum örverueyðandi lyfjum í samræmi við örverufræðilegar niðurstöður.

Innöndunarmiltisbrandur

Notkun hjá mönnum er byggð á *in-vitro* gögnum um næmi og á niðurstöðum úr dýratilraunum ásamt takmörkuðum gögnum um notkun hjá mönnum. Læknar þurfa að styðjast við samþykkt innlend og/eða alþjóðleg gögn um meðferð á miltisbrandi.

Börn og unglingar

Við notkun cíprófloxacíns hjá börnum og unglungum ætti að fylgja tiltækum opinberum leiðbeiningum. Aðeins læknar með reynslu í meðferð á slímseigjussjúkdómi (cystic fibrosis) og/eða alvarlegum sýkingum hjá börnum og unglungum ættu að ákvarða meðferð með cíprófloxacíni.

Sýnt hefur verið fram á að cíprófloxacín veldur liðsjúkdómum (arthropathy) í álagsliðum hjá óproskuðum dýrum. Öryggisniðurstöður úr slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á notkun cíprófloxacíns hjá börnum (cíprófloxacín: n=335, meðalaldur = 6,3 ár; samanburðarhópur: n=349, meðalaldur = 6,2 ár; aldursbil = 1 til 17 ára) gáfu til kynna að tilfelli ætlaðra lyfjatengdra liðsjúkdóma (greint út frá klínískum vísbendingum og einkennum frá liðum) eftir meðferðardag 42 væru 7,2% og 4,6%. Tilfelli lyfjatengdra liðsjúkdóma sem fram komu í eftirfylgni eftir eitt ár voru 9,0% og 5,7%. Fjölgun tilfella meintra lyfjatengdra liðsjúkdóma á tímabilinu var ekki tölfræðilega marktæk milli hópa. Meðferð ætti aðeins að hefja eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu vegna mögulegra aukaverkana tengdum liðum og/eða nálægum vefjum (sjá kafla 4.8).

Lungnaberkjusýkingar í tengslum við slímseigjussjúkdóm (cystic fibrosis)

Klínískar tilraunir hafa tekið til barna og unglunga á aldrinum 5-17 ára. Takmarkaðri upplýsingar eru til um meðferð á börnum 1 til 5 ára.

Þvagfærasýkingar með fylgikvillum og nýrna- og skjóðubólga

Meðferð þvagfærasýkinga með cíprófloxacíni er hugsanleg þegar ekki er hægt að beita annarri meðferð og ætti að byggjast á niðurstöðum örverurannsókna. Klínískar tilraunir hafa tekið til barna og unglunga á aldrinum 1-17 ára.

Aðrar tiltekna alvarlegar sýkingar

Aðrar alvarlegar sýkingar meðhöndlist í samræmi við opinber tilmæli eða eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu þegar ekki er hægt að beita annarri meðferð eða þegar hefðbundin meðferð hefur reynst ófullnægjandi og örverufræðilegar niðurstöður réttlæta notkun cíprófloxacíns. Notkun cíprófloxacíns gegn ákveðnum alvarlegum sýkingum öðrum en nefndar eru að ofan hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum og klínísk reynsla er takmörkuð. Því skal gæta varúðar við meðferð þessara sjúklinga.

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 kínólón 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.

Ofnæmi

Ofnæmi og ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi og ópolsviðbrögð, geta komið fram eftir stakan skammt (sjá kafla 4.8) og geta verið lífshættuleg. Komi fram slík viðbrögð skal hætta notkun cíprófloxacíns og hefja viðeigandi meðferð.

Stoðkerfi

Cíprófloxacín ætti almennt ekki að nota hjá sjúklingum með sögu um sinasjúkdóma í tengslum við kínólón meðferð. Þó getur örsjaldan verið réttlæt看legt að gefa þessum sjúklingum cíprófloxacín við meðferð á ákveðnum alvarlegum sýkingum á grunni örverurannsókna á sýkingarvaldi og mat á áhættu/ávinningi, sérstaklega þegar hefðbundin meðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri eða sýkingarvaldur er ónæmur gegn öðrum sýklalyfjum.

Cíprófloxacín ætti að nota með varúð hjá sjúklingum með vöðvaslensfár (myasthenia gravis) (sjá kafla 4.8).

Sinarbólga 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 kínólóni eða flúorókínólóni 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 útlím(i) á viðeigandi hátt (t.d. kyrrsetningu). Ekki skal nota barkstera ef vart verður við teikn um sinakvilla.

Ljósnaemi

Sýnt hefur verið að cíprófloxacín veldur ljósnaemisviðbrögðum. Ráðleggja ætti sjúklingum sem taka cíprófloxacín að forðast að vera í sterku sólarljósi eða útfjólubláu ljósi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Augnkvillar

Ef sjón skerðist eða ef einhver áhrif á augu koma fram skal strax hafa samband við augnsérfræðing.

Miðtaugakerfi

Cíprófloxacín er líkt og aðrir kínólónar þekkt fyrir að ýta undir flog eða lækka krampaþröskuld. Tilkynnt hefur verið um flogafár (status epilepticus). Cíprófloxacín þarf að nota með varúð hjá sjúklingum með truflun í miðtaugakerfi og hafa tilhneigingu til að fá flog. Hætta ætti meðferð með cíprófloxacín ef sjúklingur fær flog (sjá kafla 4.8). Geðræn viðbrögð geta komið fram, jafnvel eftir fyrstu gjöf cíprófloxacíns. Í mjög sjaldgæfum tilfellum getur þunglyndi eða geðrof þróast í sjálfsvígshugmyndir/hugsanir sem geta leitt til sjálfsvígstilrauna eða sjálfsvíga. Komi slíkt fram ætti að hætta meðferð með cíprófloxacín.

Útlægur taugakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilvik skynfjöldaugakvilla eða skynhreyfifjöldaugakvilla sem veldur náladofa, minnkuðu snertiskyni, röskun á snertiskyni eða máttleysi hjá sjúklingum sem fá kínólón og flúorókínólón. Ráðleggja skal sjúklingum sem eru í meðferð með cíprófloxacín 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 meg í veg fyrir sjúkdómsástand sem hugsanlega er óafturkræft (sjá kafla 4.8).

Hjarta

Gæta þarf varúðar við notkun flúorókínólóna, þ.m.t. Síprox, hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir lengingu á QT-bili, svo sem t.d.:

- meðfætt LQT heilkenni (congenital long QT syndrome)
- samhliða 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 flúorókínólónar, þ.m.t. Síprox, eru notaðir hjá þessum hópum.

(Sjá kafla 4.2 Aldraðir, kafla 4.5, 4.8 og 4.9).

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 flúorókínólóna. 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 flúorókínólóna (sjá kafla 4.8).

Því skal aðeins nota flúorókínólóna 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, Behcet 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 læknishjálpi tafarlaust ef vart verður við bráða andnaud, nýtilkomin hjartsláttarónot eða bjúgmyndun í kviði eða neðri útlimum.

Meltingarfæri

Tilfelli alvarlegs og viðvarandi niðurgangs meðan á meðferð stendur og eftir hana (jafnvel í margar vikur eftir meðferð) geta bent til sýklalyfjatengdrar ristilbólgu (lífshættulegt ástand), sem krefst tafarlausrar meðferðar (sjá kafla 4.8). Í slíkum tilfellum skal strax hætta notkun cíprófloxacíns og hefja viðeigandi meðferð. Ekki má nota lyf sem draga úr þarmahreyfingum við þessar aðstæður.

Nýru og þvagkerfi

Kristallamiga hefur verið tengd við notkun cíprófloxacíns (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem fá cíprófloxacín þurfa að fá nægan vökva og forðast þarf að þvag verði verulega basískt.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem cíprófloxacín skilst að mestum hluta óbreytt út um nýru er fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi nauðsynlegt að aðlaga skammta líkt og lýst er í kafla 4.2 til þess að komast megi hjá aukningu aukaverkana vegna uppsöfnunar cíprófloxacíns.

Lifur og gall

Lifrardrep og lífshættuleg lifrabilun hafa komið fram við notkun cíprófloxacíns (sjá kafla 4.8). Ef fram koma einhver merki um lifrarsjúkdóm (svo sem lystarleysi, gula, dökkt þvag, kláði eða aumur kviður) skal hætta meðferð.

Skortur á glúkósu-6-fosfat dehydógenasa

Blóðrauðalos hefur komið fram við notkun cíprófloxacíns hjá sjúklingum með glúkósu-6-fosfat dehydógenasa skort. Forðast ætti notkun cíprófloxacíns hjá þessum sjúklingum nema líklegur ávinningur sé talinn yfirvinna aukna áhættu. Sé það notað þarf að fylgjast með merkjum um rauðalos.

Ónæmi

Við meðferð með cíprófloxacíni eða eftir hana geta einangrast bakteríur sem sýna ónæmi gegn lyfinu, með eða án klínískra merkja um ofanáskyngu. Sérstök hættu getur verið á vali fyrir cíprófloxacín ónæmum bakteríum þegar meðferð stendur lengi og þegar meðhöndlaðar eru spítalaskýkingar og/eða sýkingar af völdum *Staphylococcus* eða *Pseudomonas* tegunda.

Cytochrom P450

Cíprófloxacín hamlar CYP1A2 og getur því valdið hækkuðum styrk í sermi á öðrum efnum sem gefin eru á sama tíma og umbrotin eru fyrir tilstilli þessa ensíms (t.d. theophyllín, clózapín, olanzapín, rópiníról, tízanidín, duloxetín, agómelatín). Ekki á að gefa cíprófloxacín og tízanidín samhliða. Því þarf að fylgjast vel með klínískum merkjum um ofskömmun hjá sjúklingum sem nota þessi lyf og cíprófloxacín samhliða. Nauðsynlegt getur verið að mæla þéttni í sermi (t.d. theophyllíns) (sjá kafla 4.5).

Methotrexat

Ekki er mælt með samhliða notkun cíprófloxacíns og methotrexats (sjá kafla 4.5).

Áhrif á rannsóknarniðurstöður

Verkun ciprofloxíns *in vitro* gegn *Mycobacterium tuberculosis* getur valdið ranglega neikvæðum niðurstöðum úr örverurannsóknum úr sýnum frá sjúklingum sem taka cíprófloxacín.

Röskun á blóðsykri

Eins og við á um önnur kínólón 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. Tilkynt hefur verið um tilvik dauðadás af völdum blóðsykurlækkunar. Ráðlagt er að hafa náð eftirlit með blóðsykri hjá sykursýkisjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á cíprófloxacín:

Lyf sem vitað er að lengja QT bil

Eins og við á um önnur flúórókínólón þarf að nota Síprox 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).

Agómelatín

Í klínískum rannsóknum var sýnt fram á að flúvoxamín, sem öflugur hemill CYP450 1A2 samsætuensímsins, hindri greinilega umbrot agómelatíns sem leiðir til 60-faldrar aukingar á útsetningu fyrir agómeltaíni. Þó engar klínískar upplýsingar liggi fyrir varðandi hugsanlega milliverkun við cíprófloxacín, miðlungsöflugan hemil CYP450 1A2, má búast við svipuðum áhrifum við samhliða notkun (sjá „Cytochrom P450“ í kaflanum „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Zolpidem

Samtímisnotkun cíprófloxacíns getur aukið þéttni zolpidems í blóði. Samhliða notkun er ekki ráðlögð.

Sambönd sem innihalda klóbindinga

Samhliða notkun cíprófloxacíns (með inntöku), lyfja og bætiefna sem innihalda fleirgildar katjónir (t.d. kalsíum, magnesíum, ál, járn), fjölliða fosfatbinda (t.d. sevelamer), súkralfat eða sýrubindandi lyfja og lyf sem eru stuðpúðar (t.d. dídanósín töflur), sem innihalda magnesíum, ál eða kalsíum, draga úr frásogi cíprófloxacíns. Því þarf að gefa cíprófloxacín annað hvort 1-2 klst. fyrir eða a.m.k. 4 klst. eftir inntöku þessara efnasambanda. Þetta á ekki við um sýrubindandi lyf sem tilheyra flokki H₂ viðtakablokka.

Matur og mjólkurvörur

Kalsíum í fæðu hefur ekki markverð áhrif á frásog. Engu að síður ætti að forðast neyslu mjólkurvara og steinefnabættra drykkja einna sér (t.d. mjólkur, jógúrts, kalsíumbættra appelsínusafa) samhliða inntöku cíprófloxacíns þar sem það gæti dregið úr frásogi cíprófloxacíns.

Probenecíð

Probenecíð truflar nýrnaseytingu cíprófloxacíns. Samhliða notkun próbenecíðs með cíprófloxacíni hækkar þéttni cíprófloxacíns í sermi.

Metóklópramíð

Metóklópramíð hraðar frásogi cíprófloxacíns sem leiðir til styttingar tímans sem tekur að ná hámarks plasmastyrk. Engin áhrif á aðgengi cíprófloxacíns komu fram.

Ómeprazól

Samhliða notkun cíprófloxacíns og lyfja sem innihalda ómeprazól veldur lítilsháttar minnkun á C_{max} og AUC cíprófloxacíns.

Áhrif cíprófloxacíns á önnur lyf:

Tízanidín

Tízanidín má ekki gefa með cíprófloxacíni (sjá kafla 4.3). Í klínískri rannsókn með heilsuhraustum einstaklingum kom fram aukning á þéttni tízanidíns í sermi (C_{\max} aukning: 7-föld, bil: 4 til 21-föld; AUC aukning: 10-föld, bil: 6 til 24-föld) þegar það var gefið samhliða cíprófloxacíni. Aukinn styrkur tízanidíns í sermi tengist auknum lágþrýstingi og róandi áhrifum.

Methotrexate

Hindrun getur verið á flutningi methotrexats um nýrnarpíplur með samhliða notkun cíprófloxacíns, sem getur leitt til aukins methotrexats í plasma og aukinnar hættu á methotrexat tengdum eitrunaráhrifum. Ekki er mælt með samhliða notkun þessarra lyfja (sjá kafla 4.4).

Theofyllín

Samhliða gjöf cíprófloxacíns og theofyllíns getur valdið óæskilegri aukningu á þéttni theofyllíns í sermi og theofyllín tengdum aukaverkunum, sem í einstaka tilfellum geta verið lífshættulegar og banvænar. Þegar þessi lyf eru notuð samhliða þarf að fylgjast með þéttni theofyllíns og draga úr skömmtun eftir þörfum (sjá kafla 4.4).

Aðrar xantínafleiður

Við samhliða gjöf cíprófloxacíns og koffíns eða pentoxifyllíns (oxpentifyllíns) hefur komið fram aukin þéttni þessarra xantínafleiða í sermi.

Fenýtóín

Samtíma notkun cíprófloxacíns og fenýtóíns getur aukið eða dregið úr þéttni fenýtóíns í sermi þannig að mælt er með að fylgst sé með þéttni lyfjanna.

Ciclosporín

Við samtímis gjöf lyfja sem innihéldu cíprófloxacín og ciclosporín kom fram tímabundin hækkun á styrk kreatíníns í sermi. Því er nauðsynlegt að fylgjast oft (tvisvar í viku) með styrk kreatíníns í sermi hjá þessum sjúklingum.

K-vítamínhemlar

Samtíma notkun cíprófloxacíns og K-vítamín hemla getur aukið blóðþynnandi áhrif þeirra. Hættan getur verið breytileg eftir undirliggjandi sýkingu, aldri og almennu ástandi sjúklings þannig að erfitt er að meta hlut cíprófloxacíns í hækkun á INR (international normalized ratio). Mælt er með að INR sé kannað oft við og eftir samhliða notkun cíprófloxacíns og K-vítamín hemla (t.d. warfaríns, acenókúmaróls, phenprókúmóns eða fluindíóns).

Glibenclamíð

Í ákveðnum tilfellum getur samhliða notkun cíprófloxacíns og lyfja sem innihalda glibenclamíð aukið verkun glibenclamíðs (blóðsykurslækkun).

Duloxetín

Í klínískum rannsóknum kom fram að samhliða notkun duloxetíns með öflugum hemlum CYP450 1A2 samsætuensíms, t.d. flúvoxamíns, getur valdið hækkun AUC og C_{\max} duloxetíns. Þó engin klínísk gögn séu til um hugsanlega milliverkun við cíprófloxacín, má búast við sambærilegum áhrifum við samhliða notkun (sjá kafla 4.4).

Rópíniról

Sýnt var í klínískri rannsókn að samhliða notkun rópíniróls með cíprófloxacíni, sem hamlar ensíminu CYP450 1A2 í meðallagi mikið, leiðir til hækkunar á C_{\max} og AUC rópíniróls um 60% og 84% hvors um sig. Mælt er með eftirliti með rópíniról tengdum aukaverkunum og viðeigandi aðlögun skömmtunar á meðan þessi lyf eru notuð samhliða og í skamman tíma á eftir (sjá kafla 4.4).

Lídókáín

Sýnt hefur verið fram á hjá heilbrigðum einstaklingum að samhliða notkun lyfja sem innihalda lídókaín með cíprófloxacín, sem er miðlungsöflugur hemill CYP450 1A2 samsætuensíms, dregur úr úthreinsun lídókaíns sem gefið er í bláæð um 22%. Þó lídókaínmeðferð þoldist vel er hugsanlegt að milliverkun við cíprófloxacín komi fram við samhliða notkun og tengist aukaverkunum.

Clózapín

Við samhliða gjöf 250 mg af cíprófloxacín með clózapíni í 7 daga, hækkaði þéttni clózapíns og N-desmetýlclózapíns í sermi um 29% og 31% hvors um sig. Mælt er með klínísku eftirliti og viðeigandi aðlögun skömmtunar á clózapíni meðan það er gefið ásamt cíprófloxacín og í stuttan tíma á eftir (sjá kafla 4.4).

Síldenafíl

U.þ.b. tvöföldun varð á Cmax og AUC síldenafíls hjá heilbrigðum einstaklingum eftir inntöku 50 mg samhliða 500 mg af cíprófloxacín. Því skal gæta varúðar þegar cíprófloxacín er ávísað samhliða síldenafíli og íhuga áhættu og ávinning.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Fyrirliggjandi gögn um notkun cíprófloxacíns hjá þunguðum konum gefa ekki til kynna neinar fósturskemmdir eða eitrunaráhrif hjá fósturum eða nýburum. Dýratilraunir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eiturverkana á æxlun. Áhrif á óþroskaðan brjóskvef hafa komið fram hjá ungum og ófæddum dýrum sem útsett hafa verið fyrir kínlólónum, þannig að ekki er hægt að útiloka að lyfið geti valdið skemmdum á liðbrjóski hjá fósturi eða óþroskuðum börnum (sjá kafla 5.3). Til öryggis er æskilegt að forðast notkun cíprófloxacíns á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Cíprófloxacín skilst út í brjóstamjólki. Vegna mögulegrar hættu á liðskemmdum á ekki að nota cíprófloxacín meðan á brjóstgjöf stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna taugafræðilegra áhrifa gæti cíprófloxacín haft áhrif á viðbragðsflýti þannig að hæfni til aksturs og notkunar véla gæti verið skert.

4.8 Aukaverkanir

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

Aukaverkanir sem fram hafa komið í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu cíprófloxacíns (til inntöku, í bláæð og kaflaskipt meðferð), raðað eftir líffæraflokkum og algengi eru taldar upp í töflunni hér að neðan. Tíðnigreiningin tekur tillit til bæði inntöku og inngjafar cíprófloxacíns í æð.

Lífærakerfi	Algengar ≥ 1/100 til < 1/10	Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100	Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1 000	Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Ofanísýkingar af völdum sveppa			

Blóð og eitlar		Eósínfíklafjöld	Hvítfrumufæð Blóðleysi Daufkyrningafæð Hvítfrumnafjölgun Blóðflagnafæð Blóðflagnafjölgun	Rauðalosblóðleysi Kyrningahrap Blóðfrumnafæð (lífshættuleg) Beinmergsbæling (lífshættuleg)	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi Ofnæmisbjúgur/ ofsabjúgur	Bráðaofnæmis- viðbragð Bráðaofnæmislost (lífshættulegt) (sjá kafla 4.4) Sermisóttar-lík viðbrögð	
Innkirtlar					Heilkenni óviðeigandi seytingar þvagstemmu- vaka (SIADH)
Efnaskipti og næring		Lystarleysi	Blóðsykurhækkun		Dauðadá af völdum blóðsykurlækk unar (sjá kafla 4.4)
Geðræn vandamál*		Skynhreyfi- ofvirkni / geðshræring	Rugl og áttavilla Kvíði Óeðlilegir draumar Þunglyndi (sem hugsanlega leiðir til sjálfsvígs- hugmynda/hugsan a eða sjálfsvígstilrauna og sjálfsvíga) (sjá kafla 4.4) Ofskynjanir	Geðrofsviðbrögð (sem hugsanlega leiðir til sjálfsvígs- hugmynda/hugsan a eða sjálfsvígstilrauna og sjálfsvíga) (sjá kafla 4.4)	Oflæti, vægt oflæti
Taugakerfi*		Höfuðverkur Sundl Svefntruflanir Truflanir á bragðskyni	Trufluð og breytt snertiskynjun Tilfinningar- vannæmi Skjálfti Flog (þ.m.t. flogafár) (sjá kafla 4.4) Svimi	Mígreni Truflanir á samhæfingu Óstöðugt göngulag Truflanir á lyktarskyni Aukinn innankúpu þrýstingur	Úttaugakvilli (sjá kafla 4.4)
Augu*			Sjóntruflanir (t.d. tvísýni)	Truflanir á litaskynjun	
Eyru og völundarhús*			Eyrnasuð Heyrnarskerðing eða tap		
Hjarta**			Hraðtaktur		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).
Æðar**			Æðavíkkun Lágþrýstingur Aðsvif	Æðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Andþrengsli (þ.m.t. astmalíkt ástand)		
Meltingarfæri	Ógleði Niðurgangur	Uppköst Verkir í kvið og meltingarfærum Meltingartruflanir Uppþemba	Sýkalyfjatengd ristilbólga (örsjaldan lífshættuleg) (sjá kafla 4.4)	Brisbólga	
Lifur og gall		Aukning transamínasa Aukinn gallrauði	Skert lifrarstarfsemi Gallteppugula Lifrabólga	Drep í lifur (þróast mjög sjaldan í lífshættulega lifrabilun) (sjá kafla 4.4)	
Húð og undirhúð		Útbrot Kláði Ofsakláði	Ljósnaemi (sjá kafla 4.4)	Depilblæðingar Regnbogaróði Prymlaróði Stevens- Johnsons heilkenni (mögulega lífshættulegt) Drep í húðþekju (mögulega lífshættulegt)	Bráð útbreidd grafrarútþot (Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)) Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og stoðvefur*		Stoðkerfisverkir (t.d. verkir í útlimum, baki, brjósti) Liðverkir	Vöðvaverkir Liðbólga Aukin vöðvaspenna og sinadráttur	Máttleysi í vöðvum Sinabólga Sinaslit (aðallega í hásin) (sjá kafla 4.4) Versnun á einkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.4)	
Nýru og þvaggfæri		Skert nýrnastarfsemi	Nýrnabilun Blóðmiga Kristallamiga (sjá kafla 4.4) Millivefsbólga í nýrnápíplum		
Almennar aukaverkanir		Magnleysi Hiti	Bjúgur Aukin		

og aukaverkanir á íkomustað*			svitamyndun		
Rannsóknaniðurstöður		Aukning á alkalískum fosfatasa í blóði	Aukinn amýlasi		Hækkun INR (International normalised ratio) (há sjúklingum á meðferð með K-vítamín hemlum)

*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 og skynfærum (þ.m.t. viðbrögð á borð við sínarbólgu, sínarslit, liðverki, verki í útlimum, röskun á göngulagi, taugakvilla ásamt náladofa, þunglyndi, þreytu, skert minni, svefnraskanir og skerðingu á heyrn, sjón, bragðskyni eða lyktarskyni) í tengslum við notkun kínólóns og flúorókínólóns, 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 flúorókínólóna (sjá kafla 4.4).

Börn

Tíðniflokkun liðsjúkdóma, sem nefnd er hér að ofan, vísar til gagna sem safnað var með rannsóknum á fullorðnum. Gögn fyrir börn sýna að hjá þeim eru liðsjúkdómar algengir (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 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun eftir 12 g sem leiddi til vægra eitrunaráhrifa. Greint hefur verið frá bráðri ofskömmtnun af 16 g sem leiddi til bráðrar nýrnabilunar.

Einkenni ofskömmtnunar eru svimi, skjálfti, höfuðverkur, þreyta, flog, ofskynjanir, rugl, magaþægindi, skert nýrna- og lifrarstarfsemi ásamt kristallamigu og blóðmigu.

Auk venjubundinna neyðarráðstafana, t.d. magatæmingar og þar á eftir gjöf lyfjakola, er mælt með að fylgst sé með nýrnastarfsemi, þ.m.t. sýrustigi þvags og gera það súrt ef nauðsyn krefur til að hindra kristallamigu. Sýrubindandi lyf sem innihalda kalsíum eða magnesíum geta fræðilega dregið úr frásogi cíprófloxacíns eftir ofskömmtnun.

Aðeins lítill hluti cíprófloxacíns (< 10%) skilst út við blóð- eða kviðskilun.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flúorókínólónar, ATC flokkur: J01MA02.

Verkunarháttur

Ciprofloxacin er sýklalyf í flokki flúorókínólóna og bakteríudrepandi eiginleikar þess eru vegna hömlunar á bæði tóþóísómerasa gerð II (DNA-gýrasa) og tóþóísómerasa IV, sem eru nauðsynlegir bakteríum til eftirmyndunar, umritunar, viðgerða og samruna DNA.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa (PK/PD)

Verkun byggist aðallega á tengslum hámarksþéttni í sermi (C_{max}) og lágmarks heftistyrks (MIC) cíprófloxacíns fyrir bakteríuna og á sambandi flatarmálsins undir þéttiferli (AUC) og MIC.

Verkunarháttur ónæmis

In-vitro ónæmi gegn cíprófloxacíninu getur fengist með þrepa stökkbreytingu á markseti bæði DNA gýrasa og tóþóísómerasa IV. Krossónæmi milli cíprófloxacíns og annarra flúorókínólóna sem kemur fram er misjafnt. Einfaldar stökkbreytingar leiða mögulega ekki til klíníks ónæmis en margar stökkbreytingar leiða venjulega til klíníks ónæmis gegn mörgum eða öllum efnum í flokknum. Þættir eins og ógegnræpi og/eða útdæling (efflux pump) virkra efna getur haft mismunandi áhrif á næmi fyrir flúorókínólónum, sem byggist á því að hin ýmsu virku efni í þessum flokki hafa mismunandi eðlis- og efnafræðilega eiginleika og mismunandi sækni flutningskerfa fyrir hverju virku efni. Allir *in-vitro* ferlar ónæmismyndunar sjást oft hjá klínískt einangruðum stofnum. Verkunarháttur ónæmis sem gera önnur sýklalyf óvirk, s.s. gegnandræpishindrun (algengt hjá *Pseudomonas aeruginosa*) og útdæling geta haft áhrif á næmi fyrir cíprófloxacíninu. Greint hefur verið frá plasmíðbornu ónæmi, sem ákvarðað er af qnr-genum.

Verkunarsvið

Næmismörk (breakpoints) skilur milli næmra og miðlungsnæmra stofna og milli miðlungsnæmra og ónæmra stofna:

EUCAST ráðleggingar

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> and <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 ótengd tegund*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

1 *Staphylococcus* tegundir - næmismörk fyrir cíprófloxacín eiga við háskammta meðferð.

* Næmismörk ótengd tegund hafa aðallega verið ákvörðuð á grunni upplýsinga um lyfjahlvörf og lyfhrif og eru óháð dreifingu MIC einstakra tegunda. Þau ber aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa verið gefin tegundarákvörðuð næmismörk og ekki fyrir tegundir sem ekki er mælt með að séu næmisprófaðar.

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt milli landsvæða og frá einum tíma til annars hjá einstökum tegundum svo staðbundnar upplýsingar eru æskilegar, sérstaklega þegar meðhöndlaðar eru alvarlegar sýkingar. Leita ætti sérfræðipækkingar eftir þörfum þegar útbreiðsla ónæmis er þannig að notkun lyfsins sé vafasöm við einhverjum gerðum sýkinga.

Flokkun hlutaðeigandi tegunda eftir næmi fyrir cíprófloxacíninu (fyrir *Streptococcus* tegundir, sjá kafla 4.4):

TEGUNDIR SEM ALGENT ER AÐ SÉU NÆMAR
Loftháðar Gram-jákvæðar örverur <i>Bacillus anthracis</i> (1)

<u>Loftháðar Gram-neikvæðar örverur</u> <i>Aeromonas</i> tegundir <i>Brucella</i> tegundir <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> tegundir <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> tegundir <i>Salmonella</i> tegundir* <i>Shigella</i> tegundir* <i>Vibrio</i> tegundir <i>Yersinia pestis</i>
<u>Loftfirðar örverur</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Aðrar örverur</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
TEGUNDIR SEM VALDIÐ GETA VANDRÆÐUM VEGNA ÁUNNINS ÓNÆMIS
<u>Loftháðar Gram-jákvæðar örverur</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> tegundir* (2)
<u>Loftháðar Gram-neikvæðar örverur</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> tegundir +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> tegundir <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Loftfælnar örverur</u> <i>Peptostreptococcus</i> tegundir <i>Propionibacterium acnes</i>
TEGUNDIR MEÐ ARFBUNDIÐ ÓNÆMI
<u>Loftháðar Gram-jákvæðar örverur</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Loftháðar Gram-neikvæðar örverur</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Loftfælnar örverur</u> Að undanskildum þeim sem taldar eru upp hér að ofan

Aðrar örverur

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealitycum

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

+ Tíðni ónæmis $\geq 50\%$ í einu eða fleiri ESB löndum.

($\$$): Náttúrulegt meðalnæmi þegar ekki er um að ræða áunna ónæmismyndun.

(1): Rannsóknir hafa verið gerðar á sýkingum í tilraunadýrum eftir innöndun *Bacillus anthracis* spora; þessar rannsóknir sýna að sýklalyfjameðferð, sem hafin er fljótlega eftir útsetningu, kemur í veg fyrir sjúkdóminn ef með meðferðinni næst fækkun á sporum í lífverunni frá því sem sýkingin fól í sér. Ráðlögð notkun hjá mönnum er byggð aðallega á *in-vitro* næmi og á gögnum úr dýratilraunum ásamt takmörkuðum gögnum yfir menn.

Meðferð í tvo mánuði fyrir fullorðinn með inntöku cíprófloxacíns, 500 mg tvisvar á dag, er álitin áhrifarík við að hindra miltisbrandssýkingu í mönnum. Læknar sem sjá um meðferð þurfa að styðjast við samþykkt innlend og/eða alþjóðleg gögn um meðferð á miltisbrandi.

(2): Methicillín ónæmar *S. aureus* sýna mjög oft almennt ónæmi gegn flúorókínólónum.

Tíðni methicillín ónæmis er um 20 til 50% meðal allra staphýlókókkategunda og er venjulega hærra hjá sjúkrahússtofnum.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Eftir inntöku á stökum 250 mg, 500 mg, eða 750 mg skammti af cíprófloxacín töflum frásogast cíprófloxacín hratt og vel, aðallega frá smápörum. Hámarksþéttni í sermi næst 1-2 klst. eftir inntöku. Einfaldir 100-750 mg skammtar leiddu til skammtaháðrar hámarksþéttni í sermi (C_{max}) frá 0,56 til 3,7 mg/l. Þéttni í sermi hækkar hlutfallslega með skammtastærðum upp í 1000 mg. Heildar aðgengi er u.þ.b. 70-80%.

Sýnt hefur verið að inntaka á 500 mg á 12 klst. fresti myndar flatarmál undir þéttiferli (AUC) samsvarandi flatarmáli sem myndast við innrennsli í æð á 400 mg cíprófloxacíns gefið yfir 60 mínútur á 12 klst. fresti.

Dreifing

Próteinbinding cíprófloxacíns er lítil (20-30%). Cíprófloxacín er aðallega á ójónuðu formi í plasma og hefur stórt dreifingarrúmmál, 2-3 l/kg líkamspunga við stöðuga þéttni. Cíprófloxacín nær hárra þéttni í ýmsum vefjum svo sem lungum (þekjuvökva, átfrumum í lungnablöðrum, vefjasýnum), skútum, bólgnum vefjaskemmdum (cantharides blister fluid) og í þvag- og kynfærum (þvagi, blöðruhálskirtli, legslímhúð) þar sem heildarstyrkur verður meiri en í plasma.

Umbrot

Greint hefur verið frá lítilli þéttni fjögurra umbrotsefna, sem eru: desetylencíprófloxacíns (M1), súlfócíprófloxacíns (M2), oxócíprófloxacíns (M3) og formýlcíprófloxacíns (M4). Umbrotsefnin sýna örverueyðandi verkun *in vitro* en í minna mæli en móðurefnið.

Vitað er að cíprófloxacín er meðal sterkur hemill á CYP 450 1A2 ísó-ensím.

Brotthvarf

Cíprófloxacín er aðallega skilið út óbreytt um nýru en einnig í minna mæli með hægðum.

Helmingunartími brotthvarfs úr sermi hjá viðföngum með eðlilega nýrnastarfsemi er u.þ.b. 4-7 klst.

Útskilnaður cíprófloxacíns (% af skammti)	Inntaka	
	Þvag	Hægðir
	Cíprófloxacín	44,7
Umbrotsefni (M1-M4)	11,3	7,5

Útskilnaður um nýru er 180-300 ml/kg/klst. og heildar útskilnaður líkamans er 480-600 ml/kg/klst. Nýrnaútskilnaður cíprófloxacíns verður bæði með gauksúun og pípluseytingu. Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi lengir helmingunartíma cíprófloxacíns í allt að 12 klst.

Annar útskilnaður en um nýru er aðallega með virkri þarmaseytingu og umbroti. 1% af cíprófloxacín skammti er skilið út með galli þar sem það er í hárrí þéttni.

Börn

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um lyfjahvörf hjá börnum.

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

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 gildin voru 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 á ráðlögðum skömmtum. 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 byggðar á hefðbundnum rannsóknum á eituráhrifum stakra skammta, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, krabbameinsvaldandi áhrifum og eituráhrifum á æxlun, benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn.

Eins og fjöldi annarra kíólóna hafa klínískir skammtar af cíprófloxacín áhrif á ljósnæmi (phototoxic) hjá dýrum við klínískt marktækar aðstæður. Gögn um stökkbreytandi/krabbameinsvaldandi ljósaáhrif sýna að ciprofloxacin hefur væg stökkbreytandi eða æxlismyndandi áhrif af völdum ljóss *in vitro* og í dýratilraunum. Þessi áhrif voru sambærileg við aðra gýrasahemla.

Áhrif á liði

Eins og greint hefur verið frá fyrir aðra gýrasahemla veldur cíprófloxacín skemmdum á álagsliðum ungra dýra. Umfang liðskemmda er breytilegt eftir aldri, dýrategund og skömmtum. Draga má úr skemmdunum með því að létta þunga af liðunum. Rannsóknir á fullorðnum dýrum (rottum, hundum) bentu ekki til liðskemmda. Í rannsókn á ungum veiðihundum olli cíprófloxacín í ráðlögðum skömmtum alvarlegum liðskemmdum eftir tveggja vikna meðferð. Skemmdirnar voru enn til staðar eftir 5 mánuði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Krospóvídón
Kísilkvoða, vatnsfrí
Magnesíumstearat

Filmuhúð:

Hýprómellósa
Makrógól 400
Títantvíoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Töfluglös (HDPE) 3 ár.
Þynnupakkningar (ál/PVC) 5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningar (ál og PVC-plast) og plastglös (HDPE)
10 stk., 20 stk. og 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

MTnr 910042 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 1992.
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. janúar 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. febrúar 2023.