

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg ciprofloxacin (som vätesulfat).

100 ml lösning innehåller 200 mg ciprofloxacin.

200 ml lösning innehåller 400 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

Lösningens pH: 4,0 till 4,9

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1). Speciell hänsyn ska tas till tillgänglig information rörande resistens mot ciprofloxacin innan behandling påbörjas.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
 - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom. Vid exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska ciprofloxacin endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
 - Akut pyelonefrit
 - Komlicerad pyelonefrit
 - Bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
 - Epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier
 - Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier
- Infektioner i gastrointestinalkanalen (t.ex. turistdiarré)
- Intraabdominella infektioner

- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

Ciprofloxacin kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion

Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

Ciprofloxacin kan även användas för att behandla allvarliga infektioner på barn och ungdomar när detta anses nödvändigt.

Behandlingen ska endast initieras av läkare som har erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4 och 5.1)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen är beroende av indikationen, infektionens svårighetsgrad och var den sitter, den orsakande organismens känslighet för ciprofloxacin, patientens njurfunktion samt för barn och ungdomar patientens kroppsvikt.

Behandlingens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och på den kliniska och bakteriologiska förloppet.

Efter initial intravenös behandling kan den övergå till oral behandling med tabletter eller suspension om det är kliniskt möjligt efter beslut av läkare. Intravenös behandling ska övergå till oral behandling så snart som möjligt. I allvarliga fall eller om patienten inte kan ta tabletter (t.ex. vid enteral nutrition) rekommenderas det att börja behandlingen med intravenöst ciprofloxacin tills det är möjligt att övergå till oral administrering.

Behandling av infektioner orsakade av vissa bakterier (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Staphylococci*) kan kräva högre ciprofloxacindoser och samtidigt administrering med andra lämpliga antibakteriella medel.

Behandling av vissa infektioner (t.ex. inflammation i lilla bäckenet, intraabdominella infektioner, infektioner hos patienter med neutropeni och infektioner i skelett och leder) kan kräva tillägg av andra antibakteriella medel beroende på vilka patogener som är involverade.

Vuxna

Indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
Infektioner i nedre luftvägarna		400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinuit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar

Indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
	Kronisk suppurativ otitis media	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	400 mg 3 gånger dagligen	28 dagar till 3 månader
Urinvägsinfektioner	Akut och komplicerad pyelonefrit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 21 dagar, kan fortsätta för längre tid än 21 dagar vid vissa speciella tillstånd (såsom abcesser)
	Bakteriell prostatit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	2 till 4 veckor (akut)
Infektioner i genitila området	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i> bakterier	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i gastrointestinalkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> typ 1 och empirisk behandling av svår turistdiarré	400 mg 2 gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	400 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	200 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoid feber	400 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	5 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i skelett- och leder		400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Max. 3 månader
Neutropena patienter med feber som misstänks vara orsakad av en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges samtidigt med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet med officiella riktlinjer.		400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och behandling till personer som kräver parenteral behandling. Läkemedelsbehandling ska starta så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering	400 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrisk population

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
Bronkopulmonella infektioner orsakade av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos patienter med cystisk fibros	10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen men högst 400 mg per dos	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	6 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen upp till 10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen men högst 400 mg per dos	10 till 21 dagar
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och behandling till personer som kräver parenteral behandling. Läkemedelsbehandling ska starta så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen upp till 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen men högst 400 mg per dos	60 dagar från bekräftad exponering av <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen men högst 400 mg per dos	Ska anpassas till typen av infektion

Äldre patienter

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderad start- och underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (mL/min/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol/L)	Intravenös dos (mg)
> 60	<124	Se vanlig dosering
30-60	124-168	200-400 mg var 12:e timme
<30	>169	200-400 mg var 24:e timme
Patienter med hemodialys	>169	200-400 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter med peritonealdialys	>169	200-400 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

Administreringssätt

Ciprofloxacin Fresenius Kabi skall kontrolleras visuellt innan användning. Får ej användas om lösningen är grumlig.

Ciprofloxacin skall ges som intravenös infusion. Till barn skall infusionen ges under 60 minuter. Till vuxna patienter är infusionstiden 60 minuter för 400 mg Ciprofloxacin Fresenius Kabi och 30 minuter för 200 mg Ciprofloxacin Fresenius Kabi. Långsam infusion i stor ven minskar patientens obehag och venös irritation.

Infusionslösningen kan ges antingen direkt eller tillsammans med andra kompatibla infusionslösningar (se avsnitt 6.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidine (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av ciprofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon och fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Ciprofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

Patienter med myastenia gravis

Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med myastenia gravis, eftersom symtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Aortaaneurysm och dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecellsarterit, kärlateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit)

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

Ciprofloxacin som monoterapi är inte lämpligt för behandling av svåra infektioner eller infektioner som kan vara orsakade av grampositiva eller anaeroba patogener. Vid sådana infektioner skall ciprofloxacin kombineras med andra lämpliga läkemedel.

Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner i luftvägarna beroende på otillräcklig effekt.

Infektioner i genitala området

Epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* isolat. För epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet, bör empiriskt ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (till exempel en cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar skall behandlingen omprövas.

Urinvägsinfektioner

Resistens mot fluorokinoloner av *Escherichia coli* - den vanligaste patogenen involverad i urinvägsinfektioner - varierar inom EU. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av resistens hos *Escherichia coli* mot fluorokinoloner.

Intraabdominella infektioner

Det finns begränsade data avseende effekten av ciprofloxacin vid behandling av post-kirurgiska intraabdominella infektioner.

Turistdiarré

Inför valet av ciprofloxacin ska hänsyn tas till information rörande resistens mot ciprofloxacin för relevanta patogener i de länder som resan gäller.

Infektioner i skelett och leder

Ciprofloxacin ska användas i kombination med andra antibakteriella läkemedel beroende på resultaten av mikrobiologisk dokumentation.

Inhalational anthrax

Användningen på människa är baserad på *in-vitro* känslighetsdata och på experimentell djurdata tillsammans med begränsad humandata. Behandlande läkare ska ta del av nationella och/eller internationella konsensusdokument med avseende på behandling av anthrax.

Ögon

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

Pediatrisk population

Användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar ska följa officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling skall bara initieras av läkare som har erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka artropati i vikt bärande leder under tillväxtfasen på djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin på barn (ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; jämförande läkemedel: n = 349, medelålder = 6,2 år;

åldersfördelning = 1 till 17 år) visar att förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati (bedömd från led-relaterade kliniska tecken och symtom) efter behandlingsdag 42 var 7,2 % respektive 4,6 %. Likaså var förekomsten av läkemedelsrelaterad artropati 9,0 % respektive 5,7 % vid ettårsuppföljningen. Skillnaderna i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati mellan de olika grupperna mätt över tiden var inte statistiskt signifikanta. Behandling skall bara initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning, på grund av risk för biverkningar relaterade till leder och kringliggande vävnader (se avsnitt 4.8).

Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 5-17 år. Mer begränsad erfarenhet från behandling av barn mellan 1 och 5 års ålder föreligger.

Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

Ciprofloxacinbehandling vid urinvägsinfektioner kan övervägas när annan behandling inte kan användas, och ska baseras på resultat från mikrobiologisk dokumentation.

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1-17 år.

Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra infektioner som stämmer överrens med officiella riktlinjer eller efter noggrann risk/nytta-bedömning när annan behandling inte kan användas eller efter bristande effekt av konventionell behandling samt när mikrobiologisk dokumentation kan motivera användning av ciprofloxacin. Användningen av ciprofloxacin för specifika svåra infektioner andra än de ovan nämnda har inte värderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

Överkänslighet

Överkänslighet och allergisk reaktion, inklusive anafylaxi och anafylaktoida reaktioner, kan uppkomma efter en engångsdos (se avsnitt 4.8) och kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppkommer, skall ciprofloxacin-behandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

Seninflammation och senruptur

Generellt sett skall ciprofloxacin inte användas på patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av orsakande organismer och risk/nytta-bedömning, kan dock ciprofloxacin, i mycket sällsynta fall, förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner, särskilt vid tillfällen där standardterapi misslyckats eller bakterieresistens, när mikrobiologiska data motiverar användningen av ciprofloxacin.

Tendinit och senruptur (speciellt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilateralt, kan uppträda så tidigt som inom de första 48 timmarna efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppträda upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för tendinit och senruptur kan öka för äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på tendinit (t.ex. smärtande svullnad, inflammation) ska behandlingen med ciprofloxacin avslutas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på tendinopati.

Fotosensitivitet

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka ljuskänslighetsreaktioner. Patienter som tar ciprofloxacin skall rådas att undvika exponering för antingen direkt starkt solljus eller UV-ljus under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Kramper

Ciprofloxacin, liksom andra kinoloner, är kända för att kunna utlösa kramper och sänka kramptröskeln. Fall av status epilepticus har rapporterats. Ciprofloxacin skall användas med försiktighet till patienter med

CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder skall behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar, som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. Om detta inträffar skall ciprofloxacin-behandlingen avslutas.

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med ciprofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

Hjärtsjukdomar

Försiktighet ska iakttas när fluorokinoloner, inklusive Ciprofloxacin, används till patienter med känd risk för förlängt QT-intervall som, exempelvis:

- vid kongenital långt QT-syndrom
- vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (dvs klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- vid obehandlad elektrolytrubbning (dvs hypokalemi, hypomagnesemi)
- vid hjärtsjukdom (dvs hjärtsvikt, mykardinfarkt, bradykardi)

Äldre personer och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iakttas under användning av fluorokinoloner, inklusive Ciprofloxacin, för dessa populationer.

(Se avsnitt 4,2 Äldre personer, avsnitt 4.5, avsnitt 4.8, avsnitt 4.9)

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.e.x. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret.

Gastrointestinalsyste

Förekomsten av allvarlig och ihållande diarré under och efter behandling (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräver en omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall skall behandlingen med ciprofloxacin omedelbart avslutas, en läkare konsulteras och lämplig behandling initieras. I denna situation är läkemedel som hämmar peristaltiken kontraindicerade.

Njurar och urinvägar

Kristalluri relaterat till användningen av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som får Ciprofloxacin Fresenius Kabi skall hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin till stor del utsöndras oförändrat via njurarna behövs dosjustering för patienter med försämrad njurfunktion enligt beskrivning i avsnitt 4.2 för att undvika ökade biverkningar till följd av ackumulering av ciprofloxacin.

Lever och gallvägar

Fall av levernekros och livshotande leversvikt har rapporterats med ciprofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid tecken eller symtom på leversjukdom (såsom anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller spänd buk) skall behandlingen avslutas.

Glukos-6-fosfat dehydrogenas-brist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenas-brist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell uppkomst av hemolys kontrolleras.

Resistens

Under eller efter en behandlingskur med ciprofloxacin kan bakterier som visar resistens mot ciprofloxacin isoleras med eller utan klinisk uppenbar superinfektion. Det kan finnas en risk för uppkomst av ciprofloxacin-resistenta bakterier under förlängd behandlingstid, vid behandling av nosokomiala infektioner och/eller infektioner orsakade av *Staphylococcus*- och *Pseudomonas*-stammar.

Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därför orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras genom detta enzym (t.ex. teofyllin, klopazepam, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin skall därför noga följas för att upptäcka kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat.

Metotrexat

Samtidig användning av ciprofloxacin och metotrexat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Interaktion med laboratorietester

Ciprofloxacins *in-vitro*-aktivitet mot *Mycobacterium tuberculosis* kan ge falskt negativa bakteriologiska testresultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

Reaktion vid injektionsstället

Lokala reaktioner efter intravenös administrering av ciprofloxacin har rapporterats. Dessa reaktioner förekommer mer frekvent då infusionstiden är 30 minuter eller kortare. Reaktionerna kan uppträda i form av lokala hudreaktioner som snabbt försvinner efter avslutad infusion. Fortsatt intravenös administrering är ej kontraindicerad såvida inte reaktionerna återuppträder eller förvärras.

Natriumkloridinnehåll

Detta läkemedel innehåller 347 mg natrium per 100 ml, motsvarande 17 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på ciprofloxacin

Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Ciprofloxacin, liksom andra fluorokinoler, ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att kunna förlänga QT-intervallet (dvs klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se avsnitt 4.4).

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid accelererar absorptionen av ciprofloxacin (oralt) vilket leder till att maximal plasmakoncentration uppnås på kortare tid. Ingen effekt sågs på biotillgängligheten av ciprofloxacin.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin med läkemedel som innehåller omeprazol resulterar i en lätt reduktion av C_{max} och AUC för ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel

Tizanidin

Tizanidin skall inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med friska individer sågs en ökning av tizanidines serumkoncentrationer ($C_{\max}$ -ökning: 7-faldig, intervall: 4- till 21-faldig; AUC-ökning: 10-faldig, intervall: 6- till 24-faldig) när ciprofloxacin gavs samtidigt. Förhöjda tizanidinkoncentrationer associeras med ökad hypotensiv och sedativ effekt.

Metotrexat

Renal tubulär transport av methotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin, vilket kan medföra ökade plasmanivåer av methotrexat och ökad risk för methotrexat-relaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och teofyllin kan orsaka en oönskad ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllin-framkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller fatala. Vid samtidig användning av dessa två läkemedel skall teofyllins serumkoncentrationer kontrolleras och teofyllindosen reduceras efter behov (se avsnitt 4.4).

Andra xantinderivat

Vid samtidig administrering av ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin) har ökade serumkoncentrationer för dessa xantinderivat rapporterats.

Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och fenytoin kan resultera i ökade eller minskade serumnivåer av fenytoin varför monitorering av läkemedelsnivåerna rekommenderas.

Ciklosporin

En övergående höjning i koncentrationen av serumkreatinin observerades när ciprofloxacin gavs samtidigt som läkemedel innehållande ciklosporin. Därför är det nödvändigt att med jämna mellanrum (två gånger per vecka) kontrollera serumkreatininkoncentrationen hos dessa patienter.

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist kan förstärka dess anti-koaguleringsseffekt. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att fluorokinolonets roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma.

INR bör kontrolleras ofta under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin och vitamin K-antagonister (t ex warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Glibenklamid

I en del fall kan samtidig administrering av ciprofloxacin med glibenklamid-innehållande läkemedel förstärka effekten av glibenklamid (hypoglykemi).

Duloxetin

I kliniska studier visades att samtidig användning av duloxetin med starka hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, som t ex fluvoxamin, kan resultera i en ökning av AUC och $C_{\max}$ av duloxetin. Även om det inte finns några kliniska data tillgängligt för möjliga interaktioner med ciprofloxacin, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Ropinirol

Det har visats i en klinisk studie att samtidig användning av ropinirol och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, resulterade i en ökning av $C_{\max}$ och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Kontroll av ropinirol-relaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

Lidokain

Det har visats på friska frivilliga att samtidig användning av lidokain-innehållande läkemedel och ciprofloxacin, en måttlig hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, reducerar clearance av lidokain med 22 %. Även om lidokainbehandlingen tolererades väl, kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin och medföljande biverkningar inträffa vid samtidig administrering.

Klozapin

Efter samtidig administrering av 250 mg ciprofloxacin och klozapin under 7 dagar ökade serumkoncentrationen av klozapin och N-desmetylklozapin med 29 % respektive 31 %. Klinisk övervakning och lämplig justering av klozapindosen under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Sildenafil

C_{max} och AUC för sildenafil ökade till ungefär det dubbla hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg givet samtidigt som 500 mg ciprofloxacin. Därför bör försiktighet iakttas vid förskrivning av ciprofloxacin samtidigt med sildenafil, och risk och nytta beaktas.

Agomelatin

I kliniska studier påvisades att fluvoxamin, en kraftig hämmare av isoenzym CYP450 1A2, märkbart hämmade metabolismen av agomelatin, vilket resulterade i en 60-faldig ökning av exponeringen för agomelatin. Även om inga kliniska data finns tillgängliga för möjlig interaktion med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekt förväntas vid samtidig administrering (se "Cytokrom P450" i avsnitt 4.4)

Zolpidem

Samtidig administrering med ciprofloxacin kan öka nivåerna av zolpidem i blodet. Samtidig användning rekommenderas ej.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller feto/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan emellertid inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrosket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3). Som en säkerhetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrosket skall ciprofloxacin inte användas under amningsperioden.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Beroende på neurologiska effekter kan ciprofloxacin påverka reaktionstiden. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan därför bli försämrad.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående, diarré, kräkningar, övergående ökning av transaminaser, utslag och reaktioner vid injektions- och infusionsstället

Biverkningar erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsföring med ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell terapi) är sorterade efter kategori och frekvens i listan nedan. Frekvensanalysen inkluderar sammanlagda data från oral och intravenös administrering.

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Mykotiska super- infektioner			
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos Trombo- cytopeni Trombo- cytemi	Hemolytisk anemi Agranulo- cytos (livshotande) Pancytopeni (livshotande) Benmärgs- depression (livshotande)	
Immun- systemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem / angioödem	Anafylaktisk reaktion Anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4) Reaktion liknande serumsjuka	
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH- sekretion)
Metabolism och nutrition		Anorexi Minskad aptit	Hyper- glykemi, Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Psykiatriska störningar*		Psykomotorisk hyperaktivitet / agitation	Förvirring och des- orientering Oro Onormala drömmar Depression (med möjlig kulminering i självmonds- tankar eller självmonds- försök och fullbordat självmond (se avsnitt 4.4) Hallucination	Psykisk reaktion (med möjlig kulminering i självmonds- tankar eller självmonds- försök och fullbordat självmond) (se avsnitt 4.4)	Mani inklusive hypomani

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nerv- systemet*		Huvudvärk Ostadighet Sömn- störningar Smak- förändringar	Par- och dysestesi Hypoestesi Tremor Kramper (inkl. status epilepticus, se avsnitt 4.4) Yrsel	Migrän Försämrade koordinations- förmåga Gång- rubbning Förändrat luktsinne Intrakraniell hypertension och pseudotumör cerebri	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
Ögon*			Synrubbning (t ex diplopi)	Förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörsselförlust / nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytm, QT-förlängning, Torsades de Pointes (främst rapporterat hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG-QT förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärl**			Vaso- dilatation Hypotension Svimning	Vaskulit	
Andnings- vägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarm- kanalen	Illamående Diarré	Kräkning Smärta i mag- tarmkanalen och buken Dyspepsi Flatulens	Antibiotika- associerad kolit (i mycket sällsynta fall med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	Pankreatit	
Lever och gallvägar		Förhöjt transaminas Förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Frekvens okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus Urtikaria	Ljus- känslighets- reaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens- Johnson syndrom (kan vara livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generali-serad exantema-tös pustulos (AGEP), Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskulo- skeletala systemet och bindväv*		Muskulo- skeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstmärta) Artralgi	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Muskel- svaghet Tendinit Senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) Exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar		Nedsatt njur- funktion	Njursvikt Hematuri Krystalluri (se avsnitt 4.4) Tubulo- interstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället*	Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (endast vid intravenös administrering)	Asteni Feber	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Under- sökningar		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjd normaliserad inter- nationell ratio (hos patienter som behandlas med vitamin K- antagonister)

*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom tendinit, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom (inklusive sömnstörningar, ångest,

panikattacker, depression och suicidtankar), försämrat minne och koncentrationsförmåga, och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

****Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).**

Följande biverkningar har en högre frekvens i den subgrupp med patienter som fick intravenös eller sekventiell (intravenös och oral) behandling:

Vanliga	Kräkning, övergående förhöjning av transaminaser, hudutslag
Mindre vanliga	Trombocytopeni, trombocytemi, förvirring och desorientering, hallucinationer, par- och dysestesi, kramper, yrsel, synstörningar, förlorad hörsel, takykari, vasodilatation, hypotension, övergående nedsatt leverfunktion, gulsot, njursvikt, ödem
Sällsynta	Pancytopeni, benmärgsdepression, anafylaktisk chock, psykotisk reaktion, migrän, förändrad smak, nedsatt hörsel, vaskulit, pankreatit, levernekros, petekier, senruptur.

Pediatrisk population

Förekomsten av artropati (artralgi, artrit) vilket nämns ovan hänvisar till data från studier på vuxna. Hos barn är artropati rapporterat som vanligt förekommande (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

En överdos på 12 g har rapporterats ge lindriga symtom på toxicitet. En akut överdos på 16 g har rapporterats orsaka akut njursvikt.

Symtom

Symtom på överdos: ostadighet, tremor, huvudvärk, trötthet, kramper, hallucinationer, förvirring, abdominellt obehag, nedsatt njur- och leverfunktion liksom kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

Behandling

Utöver rutinmässiga åtgärder vid nödsituation, t ex tömning av ventrikeln följt av medicinskt kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Antacida innehållande kalcium eller magnesium kan teoretiskt reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdos. Endast en liten mängd av ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

Vid fall av överdosering ska symptomatisk behandling ges. Eftersom det föreligger risk för förlängt QT-intervall ska EKG-övervakning ske.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, fluorokinoloner, ATC-kod J01MA02

Verkningsmekanism:

Som ett fluorokinolon-antibiotikum ger ciprofloxacin baktericid effekt genom hämning av både typ II-topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination.

Farmakodynamiska effekter:

Effekten beror huvudsakligen på relationen mellan högsta koncentrationen i serum ($C_{\max}$) och den minsta hämmande effekten (MIC) av ciprofloxacin för en bakteriell patogen samt relationen mellan ytan under kurvan (AUC) och MIC.

Resistensmekanism:

In vitro-resistens mot ciprofloxacin kan erhållas genom process av stegvisa mutationer på målställen i både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV. Graden av kors-resistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, men multipla mutationer resulterar oftast i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen. Impermeabilitet och/eller resistens-påverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in-vitro*-mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas Aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.

Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

Spektrum för antibakteriell aktivitet:

Brytpunkter separerar känsliga stammar från stammar med intermediär känslighet och de senare från resistenta stammar.

EUCAST kliniska brytpunkter (V7.1, giltig från 2017-03-10)

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Ej artrelaterade brytpunkter	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1. Brytpunkter baserat på högdosterapi (0,4 g x 3 i.v.).

2. Brytpunkter gäller endast vid profylax av meningokockinfektion

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter. Lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Indelning av relevanta arter efter ciprofloxacins känslighet (för *Streptococcus*-arter se avsnitt 4.4).

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺⁺ <i>Campylobacter</i> spp. ⁺⁺ <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> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMER MED NEDÄRVAD RESISTENS
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<u>Anaeroba mikroorganismer</u> Undantagande som listat ovan
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad $\geq 50\%$ i de flesta EU-länder. (\$): Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i> sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exposition, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen med den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad primärt på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentell data tillsammans med begränsad humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av antrax. (2): Methicillin-resistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en intravenös infusion av ciprofloxacin uppnåddes en genomsnittlig maximal serumkoncentration vid slutet av infusionen. Ciprofloxacins farmakokinetik var linjär vid intravenösa doser upp till 400 mg.

Jämförelse av farmakokinetiska parametrar för en doseringsregim med 2 gånger dagligen och en med 3 gånger dagligen visade inga tecken på ackumulering av ciprofloxacin och dess metaboliter.

En intravenös infusion med 200 mg under 60 minuter eller oral administrering av 250 mg, båda givna var 12:e timme, gav ekvivalent yta under kurvan för serumkoncentrationen över tiden (AUC).

En 400 mg infusion givet under 60 minuter var 12:e timme var bioekvivalent med 500 mg oral dos givet var 12:e timme med avseende på AUC.

400 mg intravenös dos givet under 60 minuter var 12:e timme visade ett C_{max} som liknande den som sågs efter 750 mg oral dos.

En intravenös infusion under 60-minuter med 400 mg ciprofloxacin var 8:e timme är ekvivalent med avseende på AUC med 750 mg oral dos givet var 12:e timme.

Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20-30 %). Ciprofloxacin som finns i plasma är i stor utsträckning i en ojoniserad form och har en omfattande steady-state-distributionsvolym på 2-3 l/kg kroppsvikt. Ciprofloxacin uppnår höga koncentrationer i de flesta vävnader såsom lungor (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), bihålorna och inflammerade skador (vätskande kantaridinblåsor) och i urogenitala området (urin, prostata, endometriet) där total koncentration överstiger de koncentrationer som uppnås i plasma.

Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har iakttagits vilka har identifierats som:

Desetylciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) och formylciprofloxacin (M 4). Metaboliterna visar *in-vitro* antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen.

Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 iso-enzym.

Eliminering

Ciprofloxacin utsöndras så gott som oförändrat både renalt och i mindre utsträckning via feces.

Halveringstiden för eliminering i serum för patienter med normal njurfunktion är mellan 4-7 timmar.

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Intravenös administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metaboliter (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

Renal clearance är mellan 180–300 ml/kg/timme och total kroppsclearance är mellan 480–600 ml/kg/timme. Ciprofloxacin genomgår både glomerulär filtration och tubulär sekretion. Kraftigt nedsatt njurfunktion leder till ökad halveringstid för ciprofloxacin med upp till 12 timmar. Icke renal clearance av ciprofloxacin är huvudsakligen beroende på aktiv transintestinal sekretion och metabolisering. 1 % av dosen utsändras via gallan. Höga koncentrationer av ciprofloxacin förekommer i gallan.

Pediatrisk population:

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

I en studie på barn var C_{max} och AUC inte åldersberoende (över 1 års ålder). Ingen märkbar ökning för C_{max} och AUC iaktogs vid upprepad dosering (10 mg/kg 3 gånger dagligen).

Vid behandling av 10 barn med allvarlig sepsis var C_{max} 6,1 mg/l (intervall 4,6–8,3 mg/l) efter en timmes intravenös infusion med doser på 10 mg/kg hos barn yngre än 1 år jämfört med 7,2 mg/l (intervall 4,7–11,8 mg/l) hos barn mellan 1 och 5 år. AUC-värdet var 17,4 mg*tim/l (intervall 11,8–32,0 mg*tim/l) och 16,5 mg*tim/l (intervall 11,0–23,8 mg*tim/l) i respektive grupp.

Dessa värden är inom de gränser som redovisats för vuxna vid terapeutiska doser. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av pediatriska patienter med olika infektioner är den förväntade genomsnittliga halveringstiden hos barn ungefär 4-5 timmar och biotillgängligheten för den orala suspensionen varierar från 50 till 80 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktioneffekter visade inte några särskilda risker för människa. Liksom ett antal andra kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data på fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i *in-vitro* och i djurexperiment. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

Artikulära tolerabilitetsstudier:

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos. Skadan kan minskas genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta och hund) visar inga bevis på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter 2 veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Svavelsyra
Natriumhydroxid för pH-justering
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

Om inte kompatibilitet med andra lösningar/läkemedel har bekräftats måste infusionen alltid administreras separat. Synliga tecken på inkompatibilitet är t.ex. utfällning, grumling och missfärgning. Inkompatibilitet

uppstår med alla lösningar/läkemedel för infusion som är fysikaliskt eller kemiskt instabila vid lösningarnas pH-värde (t.ex. penicilliner, heparin-lösningar), särskilt i kombination med lösningar som justerats till ett alkaliskt pH-värde (pH-värde för lösningar av ciprofloxacin: 4,0-4,9).

6.3 Hållbarhet

Polyolefinpåse med ytterpåse av aluminium (Freeflex)

2 år

Polyetylenflaskor (KabiPac)

3 år

Från mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara infusionspåsen i ytterkartongen tills den ska användas. Ljuskänsligt.

Förvara infusionsflaskan i ytterkartongen tills den ska användas. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar flexibel polyolefinpåse (Freeflex) med ytterpåse av aluminium eller polyetylenflaskor (KabiPac).

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning:

förpackningsstorlekar 100 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 eller 40 påsar.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 eller 40 flaskor.

förpackningsstorlekar 200 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 eller 40 påsar.

1, 5, 10, 12, 20, 30 eller 40 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd endast klara lösningar och oskadade behållare. Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Skall användas omedelbart efter påsens/flaskans öppnande.

Bered inte blandningar i glasflaskor.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är kompatibelt med isoton natriumkloridlösning, Ringer-lösning, Ringer laktat-lösning, 50 mg/ml (5 %) eller 100 mg/ml (10 %) glukoslösning och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning med 2,25 mg/ml (0,225 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridlösning. Kompatibilitet med dessa lösningar har visats i spädningsområdet 1+1 och 1+4, motsvarande ciprofloxacin-koncentrationer på 0,4 till 1 mg/ml. Om kompatibilitet inte är dokumenterad skall infusionslösningen alltid ges separat (se även avsnitt 6.2).

Den utspädda lösningen bör inspekteras visuellt före administrering med avseende på partikelstorlek och missfärgning. Utspädd lösning är klar och färglös.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Tel: 018-644 000
Fax: 018-644 013

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23090

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-09-15
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-21