

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Ciprofloxacin Navamedic 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciprofloxacinlaktat 2,544 mg/ml motsvarande ciprofloxacin 2 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt

Glukosmonohydrat 55 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar lösning, fri från synliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Navamedic infusionsvätska, lösning är indicerad 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.

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
 - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom (*Vid exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Navamedic infusionsvätska 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 purulent otitis media
- Exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
 - akut pyelonefrit
 - komplicerade urinvägsinfektioner
 - bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
 - epididymoorkit inklusive fall orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*
 - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*
- 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
- Ciprofloxacin kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion

- Pulmonell anthrax (profylax och behandling efter exposition)

Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komlicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- Pulmonell anthrax (profylax och behandling efter exposition)

Ciprofloxacin kan även användas för att behandla allvarliga infektioner hos 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).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 det kliniska och bakteriologiska förloppet.

Efter initial intravenös behandling kan behandlingen övergå till oral behandling med tabletter eller suspension om det är kliniskt indikerat efter beslut av läkare. Intravenös behandling ska följas av oral behandling så snart som möjligt.

I svåra fall eller om patienten inte kan ta tabletter (t.ex. patienter som får enteral nutrition) rekommenderas att behandlingen inleds 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 samtidig administrering med andra antibakteriella medel.

Dosering

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	Exacerbation av kronisk sinuit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar

	Kronisk purulent 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 (se avsnitt 4.4)	Komplicerad akut 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 abscesser)
	Bakteriell prostatit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	2 till 4 veckor (akut).
Infektioner i genitala området	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i magtarmkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener inklusive <i>Shigella</i> spp. (andra än <i>Shigella 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>	400 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 huden 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	Högst 3 månader
Neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges samtidigt med lämpligt antibakteriellt medel (lämpliga antibakteriella medel) i enlighet med officiella riktlinjer.		400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.
Pulmonell anthrax postexpositionsprofylax och behandling för personer som kräver parenteral behandling. Administrering av		400 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

läkemedel ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.		
--	--	--

Pediatrisk population

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
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 till 10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos.	10 till 21 dagar
Pulmonell anthrax postexpositionsprofylax och behandling för personer som kräver parenteral behandling. Administrering av läkemedel ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen till 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos.	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos	Ska anpassas till typen av infektion

Äldre patienter

Äldre patienter ska få en dos som är anpassad till infektionens svårighetsgrad och patientens kreatininclearance.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderad start- och underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance (ml/minut/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol/l)	Intravenös dos (mg)
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30-60	124 till 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 Navamedic ska kontrolleras visuellt innan användning. Får inte användas om lösningen är grumlig.

Ciprofloxacin ska ges som intravenös infusion. Till barn ska infusionen ges under 60 minuter.

Till vuxna patienter är infusionstiden 60 minuter för 400 mg Ciprofloxacin och 30 minuter för 200 mg Ciprofloxacin. Långsam infusion i en stor ven minskar patientens obehag och risken för venös irritation.

Infusionslösningen kan ges antingen direkt eller efter blandning 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 tizanidin (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).

Aortaaneurysm och aortadissektion, 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 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, jättecellsartrit, känd ateroskleros, 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 plötslig 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 ska ciprofloxacin administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella ämnen.

Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infektioner i genitala området

Epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar ska 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 hos 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.

Pulmonell anthrax

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

Pediatrisk population

Användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar ska följa tillgängliga officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling ska 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 hos djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin hos 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 ledrelaterade 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. Ökningen i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati mellan de olika grupperna mätt över tiden var inte statistiskt signifikant. Behandling ska endast initieras efter noggrann bedömning av risk/nytta, på grund av eventuella biverkningar relaterade till leder och/eller kringliggande vävnad. (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 av urinvägsinfektioner ska övervägas när annan behandling inte kan användas, och ska baseras på resultaten från den mikrobiologiska dokumentationen.

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

Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra infektioner som stämmer överens med officiella riktlinjer eller efter noggrann bedömning av risk/nytta när annan behandling inte kan användas eller efter bristande svar på konventionell

behandling samt när den mikrobiologiska dokumentationen 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 allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi och anafylaktoida reaktioner, kan uppträda efter en engångsdos (se avsnitt 4.8) och kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppträder, ska ciprofloxacin-behandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

Muskuloskeletala systemet

Generellt sett ska ciprofloxacin inte användas på patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av orsakande organism och bedömning av balansen mellan risk och nytta, kan dock ciprofloxacin, i mycket sällsynta fall, förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner, särskilt om standardterapi misslyckats eller vid bakterieresistens, där mikrobiologiska data kan motivera användningen av ciprofloxacin.

Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med myastenia gravis (se avsnitt 4.8).

Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos 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 seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

Fotosensitivitet

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

Centrala nervsystemet

Kinoloner är kända för att kunna utlösa krampanfall eller sänka tröskeln för krampanfall. Fall av status epilepticus har rapporterats. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för krampanfall. Om krampanfall uppträder ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter den första administreringen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till ett självskadande beteende som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. I dessa fall ska 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).

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.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsöcket.

Gastrointestinalsyste

Förekomsten av svår och ihållande diarré under och efter behandling (inklusive flera veckor efter behandlingen) kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräver omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall ska ciprofloxacin omedelbart sättas ut 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 ska hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin till stor del utsöndras i oförändrad form via njurarna krävs dosjustering enligt avsnitt 4.2 hos patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika en ökning av läkemedelsbiverkningar orsakade av ackumulerat 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, gulst, mörk urin, klåda eller öm buk) ska behandlingen avslutas.

Glukos-6-fosfatdehydrogenas-brist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte den potentiella nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell förekomst 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 särskild risk för val av ciprofloxacin-resistenta bakterier under förlängd behandlingstid, och vid behandling av sjukhusinfektioner och/eller infektioner orsakade av *Staphylococcus*- och *Pseudomonas*- stammar.

Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därför orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt administrerade ämnen som metaboliseras genom detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerad. Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin ska därför noggrant övervakas för kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. av teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5).

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 är under behandling med ciprofloxacin.

Reaktion vid injektionsstället

Lokala reaktioner vid stället för den intravenösa administreringen har rapporterats i samband med intravenös administrering av ciprofloxacin. 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 inte kontraindicerad om inte reaktionerna återuppträder eller förvärras.

Hjärtat

Försiktighet bör iaktas när fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin används av patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, som till exempel:

- medfött förlängt QT-syndrom
- samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA och III antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- obehandlad elektrolytrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

Äldre personer och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet bör därför iaktas under användning av fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, för dessa populationer. (Se avsnitt 4.2 Äldre, avsnitt 4.5, avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9).

Ögon

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

Glukosinnehåll i infusionslösningen

Ciprofloxacin Navamedic innehåller 55 mg/ml glukosmonohydrat. Detta ska beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på ciprofloxacin

Läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet

Ciprofloxacin, liksom andra fluorokinoloner, ska användas med försiktighet hos patienter som använder läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. 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 påskyndar absorptionen av (oralt) ciprofloxacin vilket resulterar i en kortare tid tills den maximala plasmakoncentrationen uppnås. Ingen effekt på ciprofloxacins biotillgänglighet syntes.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin och läkemedel som innehåller omeprazol resulterar i en svag minskning i $C_{\max}$ och AUC för ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel

Tizanidin

Tizanidin får inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med friska

försökspersoner sågs en ökning av tizanidins serumkoncentrationer ($C_{\max}$ -ökning: 7-faldig, intervall: 4- till 21-faldigt; AUC-ökning: 10-faldig, intervall: 6- till 24-faldigt) när ciprofloxacin gavs samtidigt. Förhöjda tizanidinkoncentrationer associeras med ökad hypotensiv och sedativ effekt.

Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin, vilket kan leda till ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexatrelaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas 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 teofyllinframkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller dödliga. Vid kombinerad användning av dessa två läkemedel ska 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 övervakning av läkemedelsnivåerna rekommenderas.

Ciklosporin

En övergående ökning av koncentrationen av serumkreatinin observerades när läkemedelsprodukter som innehöll ciprofloxacin och ciklosporin administrerades samtidigt. Därför är det nödvändigt att ofta (två gånger i veckan) kontrollera serumkreatininkoncentrationerna hos dessa patienter.

Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist kan förstärka dess antikoagulerande verkan. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, ålder och patientens allmäntillstånd vilket gör att ciprofloxacins bidrag till ökningen av INR-värdet (international normalized ratio) är svårt att bedöma. INR-värdet ska kontrolleras ofta under och kort efter samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarin, fenprokuomon eller fluindion).

Glibenklamid

I särskilda fall kan samtidig administrering av läkemedel innehållande ciprofloxacin och glibenklamid intensifiera effekten av glibenklamid (hypoglykemi).

Duloxetin

Kliniska studier har visat att samtidig användning av duloxetin med starka hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, t.ex. fluvoxamin, ökar AUC och $C_{\max}$ för duloxetin. Trots att det inte finns några kliniska data tillgängliga rörande en möjlig interaktion 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, resulterar i en ökning av $C_{\max}$ och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Övervakning av ropinirol-relaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig administrering av ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

Lidokain

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig användning av läkemedel innehållande lidokain och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, sänker clearance för intravenöst lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandlingen tolererades väl kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin förknippad med biverkningar uppstå 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 efter samtidig administrering av ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Sildenafil

Hos friska försökspersoner ökade $C_{\max}$ och AUC för sildenafil ungefär tvåfaldigt efter en oral dos på 50 mg som gavs samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Försiktighet ska därför iaktas när ciprofloxacin förskrivs tillsammans med sildenafil och riskerna och nyttan bör tas i beaktande.

Agomelatin

I kliniska studier påvisades att fluvoxamin, som en stark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, markant inhiberar metabolism av agomelatin vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatinexponeringen. Trots att inga kliniska data finns tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering ("Cytochrome P450" i avsnittet "Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning").

Zolpidem

Samtidig administrering av ciprofloxacin kan öka blodhalten av zolpidem, samtidig användning rekommenderas inte.

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 skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur so exponerats för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan därför inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrösket 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 ledbrösket ska 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 förekommande biverkningarna är illamående och 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 ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		mykotiska super-infektioner			
Blodet och lymfsystemet		eosinofili	leukopeni anemi neutropeni leukocytos trombocytopeni trombocytemi	hemolytisk anemi agranulocytos pancytopeni (livshotande) benmärgsdepression (livshotande)	
Immunsystemet			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		minskad aptit	hyperglykemi hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4).
Psykiatriska störningar*		psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	förvirring och desorientering ångestreaktion onormala drömmar depression (potentiellt kulminerande i självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4) hallucinationer	psykotiska reaktioner (potentiellt kulminerande i självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4)	mani, hypomani

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet *		huvudvärk yrsel sömn- störningar smak- förändringar	parestesi och dysestesi hypoestesi tremor krampanfall inkl. status epilepticus (se avsnitt 4.4) yrsel	migrän försämrad koordination för måga gångrubbning störning i luktnerven intrakraniell hypertension och pseudotumor cerebri	perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
Ögon*			synrubbning	förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			tinnitus hörsselförlust/nedsatt hörsel		
Hjärtat**			takykardi		ventrikulär arytmi och torsades de pointes (rapporterat främst hos patienter med risk för QT- förlängning), EKG QT förlängt (se avsnitt 4.4 och 4.9)
Blodkärl**			vasodilatation hypotension	vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	illamående diarré	kräkning smärta i magtarm- kanalen och buken dyspepsi flatulens	antibiotika- associerad kolit (i mycket sällsynta fall med möjlig dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	pankreatit	
Lever och gallvägar		förhöjt transaminas förhöjt bilirubin	leversvikt kolestatisk ikterus hepatit	levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		hudutslag pruritus urtikaria	ljuskänslighets- reaktioner (se avsnitt 4.4)	petekier erythema multiforme erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande) toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) läkemedels- reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskulo- skeletala systemet och bindväv*		muskulo- skeletal smärta (t.ex. smärta i extremiterna, ryggsmärta, bröstmärta) artralgi	myalgi artrit ökad muskeltonus och kramper	muskelsvaghet tendinit senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar		nedsatt njurfunktion	njursvikt hematuri krystalluri (se avsnitt 4.4) tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringsstället*	reaktioner vid injektions- och infusions- stället (endast vid intravenös admini- strering)	asteni feber	ödem svettning (hyperhidros)		

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Under- sökningar		förhöjning av alkaliska fosfatvärden i blodet	förhöjt amylas		förhöjt INR (international normalized ratio) (hos patienter som behandlas med vitamin K- antagonister)

*Mycket sällsynta fall av allvarliga, långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom [inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar], 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 undergrupp patienter som fick intravenös eller sekventiell (intravenös till oral) behandling:

Vanliga	kräkning, övergåendeförhöjt alkaliskt fosfatasvärde, hudutslag
Mindre vanliga	trombocytopeni, trombocytos, förvirring och desorientering, hallucinationer, parestesi och dysestesi, krampanfall, yrsel, synstörningar, hörselförlust, takykardi, vasodilatation, hypotension, övergående nedsatt leverfunktion, kolestatisk ikterus, njursvikt, ödem
Sällsynta	pancytopeni, benmärgsdepression, anafylaktisk chock, psykotiska reaktioner, migrän, störningar i luktnerven, nedsatt hörsel, vaskulit, pankreatit, levernekros, petekier, senruptur.

Pediatriska patienter

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

I händelse av överdosering, ska symptomatisk behandling initieras. EKG-monitorering bör göras på grund av möjligheten för förlängt QT-intervall.

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

Symtom på överdos: yrsel, tremor, huvudvärk, trötthet, kramper, hallucinationer, förvirring,

abdominellt obehag, nedsatt njur- och leverfunktion samt kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

Utöver bedömning av nödsituationen, 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. Patienterna ska hållas väl hydrerade.

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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Fluorokinoloner, ATC-kod J01MA 02.

Verkningsmekanism:

Som ett fluorokinolon-antibakteriellt ämne är ciprofloxacins baktericida effekt ett resultat av hämningen av både typ II-topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination.

PK/PD relationen:

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 uppnås genom en stegvis process av mutationer på målställen i både DNA-gyras och topoisomeras IV. Graden av den resulterande korsresistensen 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 resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha en varierande effekt på känsligheten för fluorokinoloner, vilken beror på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten i transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in vitro*-resistensmekanismer 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 Rekommendationer

Mikroorganismer	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<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>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Icke artrelaterade brytpunkter*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus* spp.- brytpunkter för ciprofloxacin relateras till högdosterapi.

*Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningar för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.

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

Indelning i grupper av relevanta arter efter ciprofloxacinkänslighet (för *Streptococcus*-arter se avsnitt 4.4).

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <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>
Anaeroba mikroorganismer <i>Mobiluncus</i>
Andra mikroorganismer <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
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <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 NEDÄRVD RESISTENS
Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroba mikroorganismer
Undantagna de ovan listade
Andra mikroorganismer
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer.
⁺ Resistensgrad ≥ 50 % i ett eller flera 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 minskningen av antalet sporer i organismen med den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är i först hand baserad på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentella data tillsammans med begränsade humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet som en dos på 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra anthraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av anthrax.
(2) Meticillinresistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samtidig resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot meticillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokockstammar och är vanligtvis högre i sjukhusisolat.

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 intravenöst administrerade doser upp till 400 mg.

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

En intravenös infusion med 200 mg ciprofloxacin 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 intravenös infusion med 400 mg ciprofloxacin under 60 minuter var 12:e timme var bioekvivalent med en 500 mg oral dos var 12:e timme med avseende på AUC.

Den intravenösa dosen med 400 mg som administrerades under 60 minuter var 12:e timme resulterade i

ett $C_{\max}$ liknande det som sågs efter en 750 mg oral dos.

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

Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20-30 %). Ciprofloxacin finns i plasma 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 flera olika vävnader såsom lungor (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), bihålorna och inflammerade skador (vätskande kantaridinblåsor) och i det urogenitala området (urin, prostata, endometriet) där totala koncentrationer överstiger koncentrationerna i plasma uppnås.

Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har rapporterats vilka identifierades som:

Desetylenciprofloxacin (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 till stor del oförändrat både renalt och i mindre utsträckning via feces.

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Intravenös administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metaboliter (M1-M4)	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 utsöndras via gallan. Höga koncentrationer av ciprofloxacin förekommer i gallan.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data för barn är begränsade.

I en studie med 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 tre gånger dagligen).

Hos 10 barn med svår sepsis var $C_{\max}$ 6,1 mg/l (intervall 4,6-8,3 mg/l) efter en timmes intravenös infusion av 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 åldersgrupp.

Dessa värden är inom de intervall som rapporterats för vuxna vid terapeutiska doser. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av pediatrika 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

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionseffekter. Liksom ett antal andra kinoloner är ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid kliniskt relevanta nivåer för 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 att belastningen på lederna minskas. Studier på vuxna djur (råtta, hund) visar inga bevis på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin svåra ledförändringar vid terapeutiska doser efter tvåveckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter fem månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra
Glukosmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i 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: 3.5–4.6).

6.3 Hållbarhet

3 år för 400 mg/200 ml
4 år för 200 mg/100 ml

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får inte frysas.
Förvara påsen i folien. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nexcelpåse i folie.
10 x 100 ml påse
10 x 200 ml påse
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga tillsatser bör göras till infusionslösningen.

Påsen ska förvaras i den yttre påsen tills den ska användas. Ljuskänsligt.
Ska användas omedelbart efter att påsen har öppnats. Kassera överblivet innehåll omedelbart efter användning. Använd inte om du noterar synliga försämringar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge

E-post: infono@navamedic.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24408

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2007-12-07/2010-12-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-12