

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt:

Innehåller 30,8 mmol (707,70 mg) natrium per 200 ml infusionsvätska, lösning, motsvarande 35,39 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium för en vuxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, gulaktig, steril och icke-pyrogen vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1). Särskild hänsyn ska tas till tillgänglig information om resistens mot ciprofloxacin innan behandling inleds.

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

Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
 - exacerbationer av kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Vid exacerbation av KOL ska Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning endast användas när det bedöms olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
 - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller bronkiektasi
 - pneumoni
- Kronisk purulent otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit, särskilt om dessa orsakas av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
 - akut pyelonefrit
 - komplicerade urinvägsinfektioner
 - bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
 - epididymoorkit inklusive fall orsakade av känslig *Neisseria gonorrhoeae*
 - bäckeninflammation inklusive fall orsakade av känslig *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektioner i mag-tarmkanalen (t.ex. turistdiarrédiarré)
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit

- Infektioner i skelett och leder
- Inhalation av mjältbrandspatogener (postexpositionspylax och kurativ behandling)

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

Pediatrisk population

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komlicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- Inhalation av mjältbrandspatogener (postexpositionspylax och kurativ behandling)

Ciprofloxacin Noridem kan även användas för behandling av svåra infektioner hos barn och ungdomar när detta bedöms nödvändigt.

Behandlingen ska endast inledas av läkare med 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

Doseringen bestäms av indikation, infektionens svårighetsgrad och lokalisation, känsligheten för ciprofloxacin hos den eller de orsakande organismerna, patientens njurfunktion samt, hos barn och ungdomar, kroppsvikt.

Behandlingstiden beror på sjukdomens svårighetsgrad samt på det kliniska och bakteriologiska förloppet.

Efter intravenös behandlingsstart kan behandlingen bytas till behandling med tabletter eller suspension om detta är kliniskt indicerat, enligt behandlande läkares bedömning. Ett sådant byte från intravenös till oral administreringsform ska göras så snart som möjligt.

Vid svåra fall eller om patienten inte kan ta tabletter (t.ex. patienter med enteral nutrition) rekommenderas att behandling inleds med intravenöst ciprofloxacin tills byte till oral dosering är möjlig.

Behandling av infektioner orsakade av vissa patogener (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Staphylococci*) kan kräva högre doser ciprofloxacin och samtidig administrering med andra lämpliga antibakteriella medel.

Behandling av vissa infektioner (t.ex. bäckeninflammation, intraabdominella infektioner, infektioner hos patienter med neutropeni och infektioner i skelett och leder) kan kräva ytterligare administrering av andra antibakteriella medel beroende på involverade patogener.

Vuxna

Terapeutiska indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive byte till oral behandling så snart som möjligt)
Infektioner i nedre luftvägarna		400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinuit	400 mg två gånger dagligen till	7 till 14 dagar

Terapeutiska indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive byte till oral behandling så snart som möjligt)
		400 mg tre gånger dagligen	
	Kronisk purulent otitis media	400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	400 mg tre gånger dagligen	28 dagar upp till 3 månader
Urinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	7 till 21 dagar, det kan fortsätta längre än 21 dagar under vissa särskilda omständigheter (såsom abscesser)
	Bakteriell prostatit	400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	2 till 4 veckor (akut)
Infektioner i genitala området	Epididymoorkit och bäckeninflammatoriska sjukdomar, inklusive fall orsakade av känslig <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	minst 14 dagar
Infektioner i mag- tarmkanalen 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 resenärskar diarré	400 mg två gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	400 mg två gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg två gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoidfieber	400 mg två gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	5 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier		400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i skelett och leder		400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	högst 3 månader

Terapeutiska indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive byte till oral behandling så snart som möjligt)
Neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska kombineras med lämpliga antibakteriella medel i enlighet med officiella riktlinjer.	400 mg två gånger dagligen till 400 mg tre gånger dagligen	Behandlingen ska fortsätta under hela neutropeniperioden
Inhalation av mjältbrandspatogener postexpositionsprofylax och kurativ behandling för personer som kräver parenteral behandling Behandlingen ska påbörjas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	400 mg två gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrik population

Terapeutiska indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive byte till oral behandling så snart som möjligt)
Cystisk fibros	10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen, men högst 400 mg per dos	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	6 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen till 10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen. Högst 400 mg per dos	10 till 21 dagar
Inhalation av mjältbrandspatogener postexpositionsbehandling för personer som kräver parenteral behandling Behandlingen ska påbörjas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering	10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen till 15 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen. Högst 400 mg per dos	60 dagar från bekräftelsen av exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra svåra infektioner	10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen. Högst 400 mg per dos	Beroende på infektionstyp

Äldre patienter

Äldre patienter ska få en dos som väljs utifrån infektionens svårighetsgrad och patientens kreatininclearance.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Rekommenderade initial- och underhållsdoser för patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance [ml/min/1,73 m²]	Serumkreatinin [mikromol/l]	Intravenös dos [mg]
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30-60	124 a 168	200-400 mg var 12:e timme
< 30	> 169	200-400 mg var 24:e timme

Patienter i hemodialys	> 169	200-400 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter i peritonealdialys	> 169	200-400 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.
Doseringen för barn med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte studerats.

Administreringssätt

Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning måste inspekteras visuellt före användning. Den får inte användas om den är grumlig.

Ciprofloxacin ska administreras genom intravenös infusion. För barn är infusionstiden 60 minuter.

Hos vuxna är infusionstiden 60 minuter för 400 mg Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning och 30 minuter för 200 mg Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning. Långsam infusion i en stor ven minimerar patientens obehag och minskar risken för venös irritation.

Infusionsvätskan kan infunderas antingen direkt eller efter blandning med andra kompatibla infusionsvätskor (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra kinoloner eller mot något av 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 hos patienter som tidigare har upplevt allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller kinolon eller fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast inledas om alternativa behandlingsalternativ saknas och efter noggrann nytta/riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

Svåra infektioner och blandinfektioner med grampositiva och anaeroba patogener

Monoterapi med ciprofloxacin är inte lämplig för behandling av svåra infektioner och infektioner som kan orsakas av grampositiva eller anaeroba patogener. Vid sådana infektioner måste ciprofloxacin administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella medel.

Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infektioner i genitala området

Epididymoorkit och bäckeninflammatoriska sjukdomar kan orsakas av fluorokinolonresistenta stammar av *Neisseria gonorrhoeae*.

Vid epididymoorkit och bäckeninflammatoriska sjukdomar ska empirisk behandling med ciprofloxacin endast övervägas i kombination med annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. ett cefalosporin) om inte ciprofloxacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om klinisk förbättring inte uppnås efter 3 dagars behandling ska behandlingen omprövas.

Urinvägsinfektioner

Resistens mot fluorokinoloner hos *Escherichia coli* – den vanligaste patogenen vid urinvägsinfektioner – varierar inom Europeiska unionen. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av resistens hos *Escherichia coli* mot fluorokinoloner.

Intraabdominella infektioner

Det finns begränsade data om effekten av ciprofloxacin vid behandling av postoperativa intraabdominella infektioner.

Resenärskdiarré

Valet av ciprofloxacin ska ta hänsyn till information om resistens mot ciprofloxacin hos relevanta patogener i de besökta länderna.

Infektioner i skelett och leder

Ciprofloxacin ska användas i kombination med andra antimikrobiella medel beroende på resultaten av den mikrobiologiska dokumentationen.

Inhalation av mjältbrandspatogener

Rekommenderad användning hos människa baseras huvudsakligen på in vitro-känslighetsdata och på experimentella djurdata tillsammans med begränsade data från människa. Behandlingen ska ske med beaktande av relevanta nationella och/eller internationella riktlinjer.

Pediatrisk population

Officiella riktlinjer ska beaktas vid administrering av ciprofloxacin till barn och ungdomar. Behandling med ciprofloxacin ska endast inledas av läkare med erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

I djurstudier har ciprofloxacin visat sig orsaka artropati i vikt bärande leder hos unga djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbelblind studie av administrering av ciprofloxacin till barn (ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; kontrollgrupp: n = 349, medelålder = 6,2 år; åldersintervall = 1 till 17 år) visade att incidensen av misstänkt läkemedelsinducerad artropati (baserat på ledrelaterade kliniska fynd) var 7,2 % respektive 4,6 % dag +42. Ettårsuppföljningen visade en incidens av läkemedelsinducerad artropati på 9,0 % respektive 5,7 %. Den ökade frekvensen av misstänkta fall av artropati över tid var inte statistiskt signifikant mellan de två grupperna. På grund av möjliga biverkningar på leder och/eller omgivande vävnad ska ciprofloxacin endast användas efter noggrann nytta/riskbedömning (se avsnitt 4.8).

Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

Kliniska prövningar har inkluderat barn och ungdomar i åldern 5–17 år. Mer begränsad erfarenhet finns av behandling av barn mellan 1 och 5 års ålder.

Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

Behandling av urinvägsinfektioner med ciprofloxacin ska övervägas när andra behandlingar inte kan användas och ska baseras på resultaten från den mikrobiologiska dokumentationen. Kliniska prövningar har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1–17 år.

Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra infektioner i enlighet med officiella riktlinjer, eller efter noggrann nytta/riskbedömning när andra behandlingar inte kan användas, eller efter svikt av konventionell behandling och när den mikrobiologiska dokumentationen kan motivera användning av ciprofloxacin.

Användning av ciprofloxacin för specifika svåra infektioner utöver de som nämns ovan har inte utvärderats i kliniska prövningar och den kliniska erfarenheten är begränsad. Därför rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

Överkänslighet

Överkänslighets- och allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner, kan uppträda efter en enstaka dos (se avsnitt 4.8) och kan vara livshotande. I sådana fall måste ciprofloxacin sättas ut och adekvat medicinsk behandling krävs.

Långvariga, funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (fortsätter i månader eller år), funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner och som påverkat olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiatriska och sensoriska), oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Ciprofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienterna ska rådask att kontakta förskrivaren för rådgivning (se avsnitt 4.8).

Muskuloskeletala systemet

Ciprofloxacin ska generellt inte användas hos patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av den orsakande organismen och bedömning av nytta/riskbalansen, kan dock ciprofloxacin förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner, särskilt vid svikt av standardbehandling eller bakteriell resistens, där mikrobiologiska data kan motivera användning av ciprofloxacin. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis eftersom symptomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Seninflammation och senruptur

Ciprofloxacin ska generellt inte användas hos patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av den orsakande organismen och bedömning av nytta/riskbalansen, kan dock ciprofloxacin förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner, särskilt efter svikt av standardbehandling eller vid förekomst av bakteriell resistens, där mikrobiologiska data motiverar användning av ciprofloxacin.

Seninflammation och senruptur (särskilt men inte begränsat till akillessenan), ibland bilateralt, kan uppträda redan inom 48 timmar efter behandlingsstart med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppträda 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 hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Därför ska samtidig användning av kortikosteroider undvikas.

Vid första tecken på seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandling med ciprofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. De drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas om tecken på seninflammation.

Patienter med myasthenia gravis

Ciprofloxacin ska användas med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis eftersom symptomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Aortaaneurysm och aortadissektion samt läckage/insufficiens i hjärtklaffar

Epidemiologiska studier rapporterar en ökad risk för aortaaneurysm och aortadissektion, särskilt hos äldre patienter, samt för aorta- och mitralisklaffsregurgitation efter användning av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och aortadissektion, ibland följ av bristning (inklusive dödliga fall), samt läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Därför ska fluorokinoloner endast användas efter noggrann nytta/riskbedömning och efter övervägande av andra behandlingsalternativ hos patienter med positiv familjeanamnes på aneurysmsjukdom eller medfödda hjärtklaffsjukdom, eller hos patienter med diagnostiserat aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller vid förekomst av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och aortadissektion samt 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 aortadissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit eller jättecellsarterit, eller känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom), eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

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

Vid plötslig buk-, bröst- eller ryggsmärta ska patienter rådas att omedelbart uppsöka läkare på akutmottagning.

Patienter ska rådas att omedelbart kontakta sjukvård vid dyspné, nyttillkommen hjärtklappning eller utveckling av ödem i buken eller nedre extremiteterna.

Synstörningar

Om synen försämras eller om några effekter på ögonen upplevs ska ögonspecialist omedelbart konsulteras.

Fotosensitivitet

Ciprofloxacin har visat sig orsaka fotosensitivitetsreaktioner. Patienter som tar ciprofloxacin ska rådas att undvika direkt exponering för starkt solljus eller UV-strålning under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

Ciprofloxacin är, liksom andra kinoloner, känt för att potentiellt kunna utlösa krampanfall eller sänka tröskeln för krampanfall. Fall av status epilepticus har rapporterats. Därför ska ciprofloxacin användas med försiktighet hos patienter med CNS-störningar vilka kan orsaka ökad risk för krampanfall. Om krampanfall uppstår måste ciprofloxacin omedelbart sättas ut (se avsnitt 4.8).

Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterar i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svaghet har rapporterats hos patienter som får kinoloner och fluorokinoloner.

Patienter som behandlas med ciprofloxacin ska rådas att informera läkaren innan behandlingen fortsätter om symtom på neuropati såsom smärta, brännande känsla, stickningar, domningar eller svaghet utvecklas för att förhindra utveckling av potentiellt irreversibel skada (se avsnitt 4.8).

Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppträda redan efter första administreringen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos åtföljas av självmordstankar/suicidala idéer som kan leda till självmordsförsök eller fullbordat självmord. Om depression, psykotiska reaktioner, självmordstankar eller suicidalt beteende uppträder måste ciprofloxacin omedelbart sättas ut.

Hjärtstörningar

Försiktighet ska iakttas vid användning av fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet såsom till exempel:

- medfött långt 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)
- okorrigerad elektrolyttrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjärtsjukdomar (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

Äldre patienter och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som förlänger QTc-intervallet. Därför ska försiktighet iakttas vid användning av fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin, hos dessa populationer.

(se avsnitt 4.2 Äldre patienter, avsnitt 4.5, avsnitt 4.8, avsnitt 4.9).

Dysglykemi

Liksom för alla kinoloner har störningar i blodglukosvärden, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi, rapporterats (se avsnitt 4.8), vanligtvis hos äldre personer med diabetes som samtidigt får behandling med ett oralt antidiabetikum (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. Hos diabetespatienter rekommenderas noggrann övervakning av blodglukosvärden.

Mag-tarmkanalen

Förekomst av svår och ihållande diarré under eller efter behandling (inklusive flera veckor efter behandling) kan indikera antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång), vilket kräver omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall måste ciprofloxacin omedelbart sättas ut och lämplig behandling inledas. Antiperistaltiska medel är kontraindicerade i denna situation.

Njurar och urinvägar

Kristalluri relaterad till användning av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som får ciprofloxacin ska vara väl hydrerade och kraftig alkalisering i urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin till stor del utsöndras oförändrat via njurarna krävs dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion enligt beskrivningen i avsnitt 4.2 för att undvika en ökning av läkemedelsbiverkningar på grund av ackumulering av ciprofloxacin.

Hepatobiliära systemet

Fall av levernekros och livshotande leversvikt har rapporterats med ciprofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid uppkomst av tecken och symtom på leversjukdom (såsom anorexi, gulsot, mörk urin, klåda eller ömhet i buken) ska behandlingen avbrytas.

Glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats under behandling med ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist. Ciprofloxacin ska undvikas hos dessa patienter om inte den potentiella nyttan anses överväga den möjliga risken. I sådant fall ska eventuell förekomst av hemolys övervakas.

Resistens

Under eller efter behandling med ciprofloxacin kan bakterier som uppvisar resistens mot ciprofloxacin isoleras, med eller utan kliniskt uppenbar superinfektion. Det kan finnas en särskild risk för selektion av ciprofloxacinresistenta bakterier vid långvarig behandling och vid behandling av nosokomiala infektioner och/eller infektioner orsakade av *Staphylococcus*- och *Pseudomonas*-arter.

Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därmed leda till ökade serumkoncentrationer av samtidigt administrerade substanser som metaboliseras via detta system (t.ex. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Därför ska patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin övervakas noggrant för tecken på överdosering, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. teofyllin) kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5). Kombinerad användning av ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerad.

Metotrexat

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

Interaktion med laboratorietester

In vitro-aktiviteten hos ciprofloxacin mot *Mycobacterium tuberculosis* kan ge falskt negativa bakteriologiska testresultat i prover från patienter som för närvarande tar ciprofloxacin.

Reaktioner vid injektionsstället

Lokala intravenösa reaktioner vid infusionsstället har rapporterats vid intravenös administrering av ciprofloxacin. Dessa reaktioner är vanligare om infusionstiden är 30 minuter eller mindre. Dessa kan uppträda som lokala hudreaktioner som snabbt försvinner efter avslutad infusion. Efterföljande intravenös administrering är inte kontraindicerad om inte reaktionerna återkommer eller förvärras.

Information om hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller 707,70 mg natrium per 200 ml, motsvarande 35,39 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium.

Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 106,2 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av natrium.

Lämplig hänsyn ska tas vid administrering av denna produkt till barn.

Ciprofloxacin anses ha hög natriumhalt. Detta ska särskilt beaktas för personer som står på natriumfattig diet, t.ex. patienter för vilka natriumintag utgör ett medicinskt problem (patienter med kongestiv hjärtsvikt, hjärtsvikt, nefrotiskt syndrom etc.).

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 ska, liksom andra fluorokinoloner, användas med försiktighet hos patienter som får 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 serumkoncentrationen av ciprofloxacin.

Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel:

Tizanidin

Tizanidin får inte administreras tillsammans med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie på friska försökspersoner observerades en ökning av serumkoncentrationen av tizanidin (ökning av C_{max}: 7-faldig, intervall: 4 till 21-faldig; ökning av AUC: 10-faldig, intervall: 6 till 24-faldig) vid samtidig administrering med ciprofloxacin. Ökad serumkoncentration av tizanidin är associerad med en förstärkt hypotensiv och sedativ effekt.

Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin, vilket potentiellt kan leda till ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexatassocierade 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 teofyllininducerade biverkningar som i sällsynta fall kan vara livshotande eller dödliga. Under kombinationsbehandling ska serumkoncentrationer av teofyllin kontrolleras och dosen av teofyllin reduceras vid behov (se avsnitt 4.4).

Andra xantinderivat

Efter samtidig administrering av ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin) uppmättes förhöjda serumkoncentrationer av dessa xantinderivat.

Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och fenytoin kan resultera i ökade eller minskade serumhalter av fenytoin, varför övervakning av läkemedelsnivåer rekommenderas.

Ciklosporin

En övergående ökning av serumkreatininkoncentrationen observerades när ciprofloxacin och läkemedel innehållande 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 och en vitamin K-antagonist kan förstärka dess antikoagulerande effekter. Risken kan variera beroende på underliggande infektion, ålder och patientens allmänna tillstånd, vilket gör det svårt att bedöma ciprofloxacin bidrag till ökningen av INR (international normalised ratio). INR ska kontrolleras ofta under och kort efter samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprokumon, eller fluindion).

Duloxetin

I kliniska studier har det visats att samtidig användning av duloxetin med starka hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet såsom fluvoxamin kan resultera i en ökning av AUC och $C_{\max}$ för duloxetin. Även om inga kliniska data finns tillgängliga om en möjlig interaktion med ciprofloxacin, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

Ropinirol

Det visades i en klinisk studie att samtidig användning av ropinirol med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, resulterar i en ökning av $C_{\max}$ och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Övervakning av ropinirolrelaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort efter samtidig administrering med ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

Lidokain

Det visades hos friska försökspersoner att samtidig användning av läkemedel innehållande lidokain med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, minskar clearance av intravenöst lidokain med 22 %. Även om behandling med lidokain tolererades väl, kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin associerad med biverkningar uppträda vid samtidig administrering.

Klozapin

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

Sildenafil

$C_{\max}$ och AUC för sildenafil ökade ungefär tvåfaldigt hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg given samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Därför ska försiktighet iakttas vid förskrivning av ciprofloxacin samtidigt med sildenafil med hänsyn till risker och nytta.

Agomelatin

Kliniska studier visade att fluvoxamin, en potent hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, signifikant hämmar metabolismen av agomelatin. Detta leder till en 60-faldig ökning av exponeringen för agomelatin. Det finns inga kliniska data avseende interaktionen med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet. Liknande effekter förväntas dock vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).

Zolpidem

Samtidig användning av ciprofloxacin och zolpidem kan leda till ökade blodnivåer av zolpidem. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillgängliga data om användning av ciprofloxacin hos gravida kvinnor indikerar ingen missbildande eller foster-/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. Hos unga och prenatala djur har effekter på omoget brosk observerats vid exponering för kinoloner. Därför kan det inte uteslutas att den aktiva substansen orsakar skador på ledbrosk hos spädbarnet eller den unga organismen/fostret (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika användning av ciprofloxacin under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk. På grund av den potentiella risken för ledsador ska ciprofloxacin inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av sina neurologiska effekter kan ciprofloxacin påverka reaktionsförmågan. Därmed kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrast.

4.8 Biverkningar

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

Biverkningar från kliniska studier och uppföljning efter godkännande för försäljning med ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell behandling), sorterade efter kategori och frekvens i listan nedan.

Frekvensanalysen tar hänsyn till data från både oral och intravenös administrering av ciprofloxacin.

Organsystem klass	Vanliga ≥ 1/100 till < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000 till < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000 till < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Svampsuperinfektion			
Blodet och lymfsystemet		Eosinofili	Leukopeni Anemi Neutropeni Leukocytos 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	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
Endokrina systemet					Syndrom med inadekvat antidiuretisk hormonsekretion (SIADH)
Psykiatriska tillstånd*		Psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	Förvirring och desorientering Ångesttillstånd Mardrömmar Depression (som potentiellt kan kulminera i suicidala idéer/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4) Hallucinationer	Psykotiska reaktioner (som potentiellt kan kulminera i suicidala idéer/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4)	Mani, inklusive hypomani
Centrala och perifera nervsystemet*		Huvudvärk Dåsighet Sömnstörningar Smakstörningar	Paraesthesi och dysestesi Hypoesthesi Tremor Krampanfall (inklusive status epilepticus, se avsnitt 4.4) Yrselkänsla	Migrän Koordinationsstörning Gångstörning Störningar i luktnerverna Intrakraniell hypertension och pseudotumor cerebri	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
Ögon*			Synstörningar (t.ex. diplopi)	Förändrat färgseende	
Öron och balansorgan*			Tinnitus Hörsselförsämring /nedsatt hörsel		
Hjärtat**			Takykardi		Ventrikulär arytmi, torsades de

					pointes (rapporterad huvudsakligen hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), elektrokardiogram QT-intervall förlängt (se avsnitt 4.4 och 4.9).
Blodkärl**			Vasodilatation Hypotension Synkope	Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkningar Gastrointestinal och abdominal smärta Dyspepsi Uppspändhet	Antibiikaassocierad kolit (i mycket sällsynta fall med möjlig dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	Pankreatit	
Lever och gallvägar		Ökning av transaminaser Ökat bilirubin	Nedsatt leverfunktion Kolestatisk ikterus Hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall progredierande till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda Urtikaria	Fotosensitivitetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnsons syndrom (potentiellt livshotande) Toxisk epidermal nekrolys (potentiellt livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		Muskuloskeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteter, ryggsmärta, bröstsmärta)	Myalgi Artrit Ökad muskeltonus och kramper	Myasteni Tendinit Senruptur (huvudsakligen akillessenan) (se avsnitt 4.4)	

		Artralgi		Förvärring av symtom på myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt Hematuri Kristalluri (se avsnitt 4.4) Tubulointerstitiell nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringen*	Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (endast intravenös administrering)	Asteni Fever	Ödem Svettning (hyperhidros)		
Undersökningar och provtagningar		Ökning av alkaliskt fosfat i blodet	Ökad amylas		Ökat international normalised ratio (hos patienter behandlade med vitamin K-antagonister)

*Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och potentiellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar flera, ibland multipla, organsystem och sinnen (inklusive reaktioner såsom tendinit, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångstörning, neuropatier associerade med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom (inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och suicidala tankar), minnes- och koncentrationsnedsättning samt nedsättning av hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oberoende av redan existerande riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

** Fall av aortaaneurysm och aortadissektion, ibland komplicerade av ruptur (inklusive dödliga fall), samt regurgitation/insufficiens i någon av hjärklaffarna har rapporterats hos patienter som får fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvenskategori i subgrupperna av patienter som får intravenös eller sekventiell (intravenös till oral) behandling:

Vanliga	Kräkningar, övergående ökning av transaminaser, hudutslag
Mindre vanliga	Trombocytopeni, trombocytemi, förvirring och desorientering, hallucinationer, paraesthesi och dysestesi, krampanfall, yrselkänsla, synstörningar, hörselnedsättning, takykardi, vasodilatation, hypotension, övergående nedsatt leverfunktion, kolestatisk ikterus, njursvikt, ödem
Sällsynta	Pancytopeni, benmärgsdepression, anafylaktisk chock, psykotisk reaktion, migrän, störningar i luktnerverna, nedsatt hörsel, vaskulit, pankreatit, levernekros, petekier, senruptur

Pediatrisk population

Ovan nämnda incidens av artropati (artragi, artrit), avser data som samlats in i studier med vuxna. Det har rapporterats att artropati hos barn är 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det har rapporterats att en överdos på 12 g leder till lindriga toxicitetssymtom. Det har rapporterats att en akut överdos på 16 g orsakar akut njursvikt.

Symtom på överdosering är: dåsigheit, tremor, huvudvärk, trötthet, krampanfall, hallucinationer, förvirring, obehag i buken, nedsatt njur- och leverfunktion samt kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

Förutom rutinmässiga akuta åtgärder, t.ex. ventrikeltömning och efterföljande administrering av aktivt kol, rekommenderas att njurfunktionen övervakas, inklusive bestämning av urinens pH, med surgörning vid behov för att förhindra kristalluri. Adekvat hydrering måste säkerställas. Antacida innehållande kalcium eller magnesium kan teoretiskt minska absorptionen av ciprofloxacin vid överdosering.

Endast en liten mängd ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritonealdialys.

Vid överdosering ska symtomatisk behandling sättas in. EKG-övervakning ska utföras på grund av risken för förlängning av QT-intervallet.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Fluorokinoloner, ATC-kod: J01MA02

Verkningsmekanism:

Som ett fluorokinolonantibiotikum beror ciprofloxacin baktericida effekt på hämning av både typ II-topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikation, transkription, reparation och rekombination.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband:

Effekten beror huvudsakligen på förhållandet mellan maximal serumkoncentration (C_{max}) och minsta hämmande koncentration (MIC) av ciprofloxacin för bakteriella patogener samt förhållandet mellan arean under kurvan (AUC) och minsta hämmande koncentration.

Resistensmekanism:

In-vitro resistens mot ciprofloxacin kan förvärfas genom en stegvis process via mutationer i målområdet i både DNA-gyras och topoisomeras IV. Graden av korsresistens mellan ciprofloxacin

och andra fluorokinoloner som uppstår varierar. Enstaka mutationer kanske inte resulterar i klinisk resistens, men multipla mutationer resulterar generellt i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser inom klassen.

Impermeabilitet och/eller effluxpumpmekanismer för aktiva substanser kan ha varierande effekt på känsligheten för fluorokinoloner, vilket beror på de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos de olika aktiva substanserna inom klassen och transportsystemens affinitet för varje aktiv substans. Alla *in-vitro* resistensmekanismer observeras vanligtvis i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeabilitetsbarriärer (vanliga hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.

Plasmidmedierad resistens kodad av qnr-gener har rapporterats.

Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterier för MIC (minimum inhibitory concentration) för känslighetstestning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för ciprofloxacin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx"

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Expertutlåtande bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att användningen av substansen vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam.

Gruppering av relevanta patogener enligt känslighet för ciprofloxacin (för *Streptococcus* -arter, se avsnitt 4.4)

VANLIGT 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 acne</i>
INTRINSIKT RESISTENTA ORGANISMER
<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> Förutom enligt ovanstående lista
<u>Andra mikroorganismer</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat inom de godkända indikationerna. + Resistensfrekvens ≥ 50 % i ett eller flera EU-länder

(\$): Naturlig intermediär känslighet i frånvaro av förvärvad resistensmekanism

(1): I experimentella studier med inhalation av *Bacillus anthracis*-sporer har det visats att antibiotikabehandling som påbörjas tidigt efter exponering kan förhindra utbrott av sjukdomen om behandlingen utformas så att antalet sporer ligger under den infektiösa dosen. Den rekommenderade användningen hos människa baseras huvudsakligen på *in-vitro* känslighet och på experimentella djurdata tillsammans med begränsade data från människa. Två månaders behandling hos vuxna med oralt ciprofloxacin administrerat i följande dos, 500 mg två gånger dagligen, anses vara effektiv för att förebygga mjältbrandsinfektion hos människa. Behandlande läkare ska hänvisa till nationella och/eller internationella konsensusdokument avseende behandling av mjältbrand.

(2): Meticillinresistent *S. aureus* uppvisar mycket ofta korsresistens mot fluorokinoloner. Resistensfrekvensen mot meticillin är cirka 20 till 50 % bland alla stafylokockarter och är vanligtvis högre hos nosokomiala isolat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös infusion av ciprofloxacin uppnåddes de genomsnittliga maximala serumkoncentrationerna vid slutet av infusionen. Farmakokinetiken för ciprofloxacin var linjär inom dosintervallet upp till 400 mg vid intravenös administrering.

Jämförelse av de farmakokinetiska parametrarna för intravenösa dosregimer två gånger dagligen respektive tre gånger dagligen visade inga tecken på läkemedelsackumulering för ciprofloxacin och dess metaboliter.

En 60 minuter lång intravenös infusion av 200 mg ciprofloxacin eller oral administrering av 250 mg ciprofloxacin, båda givna var 12:e timme, gav en ekvivalent area under serumkoncentration-tidskurvan (AUC).

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

Den intravenösa dosen på 400 mg administrerad under 60 minuter var 12:e timme resulterade i en C_{max} liknande den som observerades med en oral dos på 750 mg.

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

Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20–30 %). Ciprofloxacin förekommer i plasma huvudsakligen i icke-joniserad form och har en stor distributionsvolym vid steady state på 2–3 L/kg kroppsvikt. Ciprofloxacin uppnår höga koncentrationer i olika vävnader såsom lungvävnad (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), paranasala bihålor, inflammerade lesioner (kantaridblåsvätska) och urogenitala området (urin, prostata, endometrium), där totala koncentrationer som överstiger plasmakoncentrationerna uppnås.

Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har rapporterats, vilka identifierades som: desetyleneciprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) och formylciprofloxacin (M4). Metaboliterna uppvisar *in-vitro* antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen.

Ciprofloxacin är känt som en måttlig hämmare av CYP 450 1A2-isoenzymer.

Eliminering

Ciprofloxacin utsöndras till stor del oförändrat både renalt och, i mindre utsträckning, fekalt.

Utsöndring av ciprofloxacin (som % av dosen)		
	Intravenös användning	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	61.5	15.2
Metaboliter (M1-M4)	9.5	2.6

Renal clearance är mellan 180-300 mL/kg/h och total kroppsclearance är 480-600 mL/kg/h. Ciprofloxacin genomgår både glomerulär filtration och tubulär sekretion. Gravyt nedsatt njurfunktion leder till förlängd halveringstid för ciprofloxacin upp till 12 timmar.

Icke-renal clearance av ciprofloxacin beror huvudsakligen på aktiv transintestinal sekretion och metabolism. 1 % av dosen utsöndras via gallan. Ciprofloxacin förekommer i höga koncentrationer i gallan.

Pediatrika patienter

Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för pediatrika patienter.

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

Hos 10 barn med svår sepsis var C_{max} 6,1 mg/L (intervall 4,6-8,3 mg/L) efter en 1 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 års ålder. AUC-värdena var 17,4 mg*h/L (intervall 11,8-32,0 mg*h/L) respektive 16,5 mg*h/L (intervall 11,0-23,8 mg*h/L) i respektive åldersgrupp.

Dessa värden ligger inom det intervall som rapporterats för vuxna vid terapeutiska doser. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys av pediatrika patienter med olika infektioner är den förutsagda genomsnittliga halveringstiden hos barn cirka 4-5 timmar och biotillgängligheten för oral suspension varierar mellan 50 och 80 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på konventionella studier av toxicitet vid enkeldos, toxicitet vid upprepad dosering, karcinogen potential och reproduktionstoxicitet.

Liksom många andra kinoloner är ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer. Data om fotomutagenicitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fotokarcinogen effekt av ciprofloxacin *in-vitro* och i djurförsök. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

Ledtolerabilitet:

Som rapporterats för andra gyrashämmare orsakar ciprofloxacin skador på stora vikt bärande leder hos omogna djur. Omfattningen av brottskadan varierar beroende på ålder, art och dos; skadan kan minskas genom att avlasta lederna. Studier på vuxna djur (råtta, hund) visade inga tecken på brottsklesioner. I en studie på unga beaglar orsakade ciprofloxacin svåra ledförändringar vid terapeutiska doser efter två veckors behandling, vilka fortfarande observerades efter 5 månader.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra (E270).

Natriumklorid.

Saltsyra (E507) för pH-justerings.

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Om kompatibilitet med andra lösningar/läkemedel inte har bekräftats måste infusionslösningen alltid administreras separat. Visuella tecken på inkompatibilitet är t.ex. utfällning, grumlighet och missfärgning.

Inkompatibilitet uppträder med alla infusionslösningar/läkemedel som är fysikaliskt eller kemiskt instabila vid lösningarnas pH (t.ex. penicillins, heparinlösningar), särskilt i kombination med lösningar justerade till alkaliskt pH (pH för ciprofloxacinlösningar: 3,9 – 4,5).

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

6.3 Hållbarhet

Öppnad:

3 år.

Endosbehållare.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter öppnande (se avsnitt 6.4).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Polypropenpåse

Öppnad:

Förvaras vid högst 25°C. Förvara påsen i ytterkartongen för att skydda mot ljus.

Förvaras ej i kylskåp eller frysas.

Polypropenflaskor

Öppnad:

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras ej i kylskåp eller frysas.

Flaskor med ytterpåse: Förvara flaskorna i ytterpåsen för att skydda mot ljus. Ska användas omedelbart efter att den tagits ur påsen (se avsnitt 6.3).

Flaskor utan ytterpåse ska förvaras i kartongen för att skydda mot ljus. Ska användas omedelbart efter att den tagits ur kartongen (se avsnitt 6.3).

Eftersom Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning är ljuskänslig ska påsarna och flaskorna alltid förvaras i ytterförpackningen. Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs under den normala infusionsperioden på 60 minuter.

Förvara inte Ciprofloxacin Noridem 2 mg/ml infusionsvätska, lösning i kylskåp eller frys. Om produkten av misstag kylförvaras kan kristaller bildas. Använd inte om kristaller förekommer. Dessa

kristaller kommer dock att återupplösas vid rumstemperatur och påverkar inte produktens kvalitet negativt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml polypropenpåsar:

Plastpåsar av polypropen på 100 ml, med gummiförslutningar (typ I) och aluminiumkapsyler med plastlock av flip-top-typ. Påsarna placeras i kartonger. Förpackningar med 10 påsar finns tillgängliga.

100 ml polypropenflaskor:

Plastflaskor av polypropen på 100 ml, med formgjuten plastkork, gummitätning (typ II) och dragring, eller en tvåportskork som innehåller en gummitätning (typ II) på insidan och två dragringar på utsidan. Varje flaska placeras i en plastpåse med metallskikt. Flaskorna placeras i kartonger. Förpackningar om 10 eller 20 flaskor finns tillgängliga.

Alternativt:

Plastflaskor av polypropen på 100 ml, med formgjuten plastkork, gummitätning (typ II) och dragring, eller en tvåportskork som innehåller en gummitätning (typ II) på insidan och två dragringar på utsidan. Flaskorna placeras i kartonger. Förpackningar om 10 eller 20 flaskor finns tillgängliga.

200 ml polypropenpåsar:

Plastpåsar av polypropen på 200 ml, med gummiförslutningar (typ I) och aluminiumkapsyler med plastlock av flip-top-typ. Påsarna placeras i kartonger. Förpackningar med 5 påsar finns tillgängliga.

200 ml polypropenflaskor:

Plastflaskor av polypropen på 200 ml, med formgjuten plastkork, gummitätning (typ II) och dragring, eller en tvåportskork som innehåller en gummitätning (typ II) på insidan och två dragringar på utsidan. Varje flaska placeras i en plastpåse med metallskikt. Flaskorna placeras i kartonger. Förpackningar om 10 eller 20 flaskor finns tillgängliga.

Alternativt:

Plastflaskor av polypropen på 200 ml, med formgjuten plastkork, gummitätning (typ II) och dragring, eller en tvåportskork som innehåller en gummitätning (typ II) på insidan och två dragringar på utsidan. Flaskorna placeras i kartonger. Förpackningar om 10 eller 20 flaskor finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intravenös infusion:

Ciprofloxacin ska inte blandas med andra läkemedel som är kemiskt eller fysikaliskt instabila vid pH 3,9 – 4,5 (se avsnitt 6.2).

Lösningen ska vara klar. Använd inte om partiklar förekommer.

Ciprofloxacin är kompatibelt med följande vanligt använda infusionsvätskor: Ringer lösning, Ringer laktat lösning, natriumkloridlösning 0,9 % (9 mg/ml), glukoslösning 5 % (50 mg/ml) och glukoslösning 10 % (100 mg/ml), fruktoslösning 10 % (100 mg/ml), natriumkloridlösning 0,45 % (4,5 mg/ml) + glukoslösning 5 % (50 mg/ml) samt natriumkloridlösning 0,225 % (2,25 mg/ml) + glukoslösning 5 % (50 mg/ml). Alla lösningar är stabila i 48 timmar under 25°C, med undantag för blandningen av ciprofloxacin och Ringer lösning, som är stabil i 12 timmar under 25°C.

Om kompatibilitet inte har visats ska infusionslösningen alltid administreras separat.

Eftersom infusionslösningen är ljuskänslig ska infusionspåsar och infusionsflaskorna tas ur ytterförpackningen först omedelbart före användning.

Ej använd lösning ska kasseras enligt lokala bestämmelser.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited,
Evagorou & Markariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
10 65 Nicosia,
Cypern

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68104

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:2026-08-12

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-12