

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll (koncentration)</u>
Nederländerna	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch Nederländerna Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Nederländerna	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederländerna Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Nederländerna	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederländerna Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Österrike		Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Österrike Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml

Österrike	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Österrike Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Österrike	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Österrike Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Belgien	Fresenius Kabi N.V. Molenberglei 7 B-2627 Schelle, Belgien Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Belgien	Fresenius Kabi N.V.Molenberglei 7B-2627 Schelle, Belgien Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Cypern	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grekland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml

Cypern	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grekland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Cypern	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grekland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Tjeckien	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederländerna Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Tjeckien	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederländerna Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml

Tjeckien	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederländerna Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Tyskland	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,TysklandTel-No.: 0049 6172 686 0Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Tyskland	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Tyskland	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml

Danmark	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Sverige Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Grekland	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grekland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Grekland	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grekland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Grekland	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grekland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml

Spanien	Fresenius Kabi España S.A.c./ Marina 16-18, planta 17,E-08005 Barcelona,SpainTel-No.: 0034 93 225 6580Fax.No.: 0034 93 225 6573	Ciprofloxacin Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Finland	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Sverige Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Ungern	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Ungern	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Italien	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italien Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml

Italien	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italien Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Italien	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italien Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Polen	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Polen	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml

Polen	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml

Sverige	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Sverige Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Slovakien	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,TysklandTel-No.: 0049 6172 686 0Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml,infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Slovakien	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Slovakien	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Tyskland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml

Storbritannien	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Storbritannien Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, infusionsvätska, lösning	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	100 mg/50 ml
Storbritannien	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Storbritannien Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, infusionsvätska, lösning	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200 mg/100 ml
Storbritannien	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Storbritannien Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, infusionsvätska, lösning	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	400 mg/200 ml

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CIPROFLOXACIN KABI MED SYNONYMER (se bilaga 1)

Ciprofloxacin är en kinolon som är effektiv *in vitro* mot ett stort antal gramnegativa aeroba bakterier liksom mot vissa grampositiva organismer. Ciprofloxacin har en snabb baktericid effekt genom att hämma DNA-gyras, vilket resulterar i hämmad DNA-syntes. Ciprofloxacin absorberas snabbt och effektivt efter oral administrering. Det finns ett linjärt samband mellan dos och plasmakoncentration.

Behandlingen av patienter med komplicerade urinvägsinfektioner (UVI) omfattar för närvarande empirisk behandling med ett bredspektrumantibiotikum (fluorokinolon) och eventuell fortsatt behandling i 10–14 dagar baserat på urinodling och –känslighet. Förutsättningen för att behandlingen ska lyckas och resistens inte utvecklas är en adekvat dosering och patientföljsamhet.

Under ärendets gång ombads den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning att inkomma med:

1. kliniska data och att diskutera risken/nyttan hos den föreslagna dosen vid urinvägsinfektioner (UVI). Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning skulle diskutera både dosen 100 mg två gånger dagligen (bid) och dosen 200–400 mg två gånger dagligen ur säkerhets- och effektsynpunkt och att då diskutera data i förhållande till komplicerade och okomplicerade övre och nedre urinvägsinfektioner.
2. kliniska data och att diskutera risken/nyttan hos den maximala dagliga dosen för vuxna, dvs. huruvida den bör vara 400 mg två gånger dagligen eller 400 mg tre gånger dagligen.

Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade inte in några kliniska data för att belysa frågor knutna till risken/nyttan hos den föreslagna dosen vid UVI och den maximala dagliga dosen för vuxna, eftersom denna ansökan är en så kallad ”generisk” ansökan (referensprodukt/ursprung ciproxin från Bayer).

Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning har gått igenom publicerade kliniska studier från mitten av 1990-talet fram till idag, till stöd för den rekommenderade doseringen 200–400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner. I majoriteten av studierna användes en behandling med 500 mg två gånger dagligen per os (via munnen). Eftersom ciprofloxacins biotillgänglighet är 70–85 procent är de orala doser på 250–500 mg två gånger dagligen som användes i flertalet av de publicerade studier som lagts fram jämförbara med den intravenösa dosen 200–400 mg två gånger dagligen. Andra studier som jämfört effekten av en låg eller högre dos ciprofloxacin visade att den högre dosen var bättre både när det gäller korttids- (1,2) och långtidseffekt (2). Två studier av orala doser på 100 mg två gånger dagligen visade en klinisk effekt på 93 procent och en bakterieeliminering på 89 procent, men detta gällde behandling av okomplicerad UVI (3) och en effekt på 91 procent (n=23) utan resistensutveckling (2). Ingen klinisk studie av 100 mg intravenöst två gånger dagligen för behandling av komplicerade urinvägsinfektioner identifierades.

En ytterligare faktor som bör beaktas är ökad utveckling av ciprofloxacinresistens, särskilt under de senaste 10–15 åren. Den sökande har lämnat in data som visar den historiska utvecklingen av ciprofloxacinresistens och den krympande marginalen mellan antibiotikaresistens och MIC. Beläggen blir allt fler som talar för en koppling mellan olämplig fluorokinolonanvändning, utveckling av antimikrobiell resistens mot hela klassen fluorokinoloner och ett kliniskt misslyckande. För att bibehålla aktiviteten hos fluorokinolonklassen måste läkare inta ett evidensbaserat förhållningssätt till antimikrobiell selektion, framför allt en strategi där den farmakodynamiskt mest potenta fluorokinolon, vid behov på empirisk grund, matchas mot förväntade bakteriella patogener.

Eftersom underdosering är en av de tre viktigaste faktorerna vid utveckling av antibiotikaresistens mot fluorokinoloner (4), kan detta vara ett skäl för att använda den högre dos ciprofloxacin som föreslagits av den sökande vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner.

Medicinsk praxis vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner med ciprofloxacin har utvecklats och ändrats sedan det första godkännandet 1987 och den föreslagna doseringen är i överensstämmelse med nuvarande medicinsk praxis (5) och stöds av den publicerade litteraturen.

När det gäller den maximala dosen har den sökande gått igenom sex kliniska studier som diskuterar säkerhet och effekt hos den föreslagna höga dosen ciprofloxacin vid behandling av svårt sjuka patienter. Inga data lades fram som jämförde effekt, säkerhet eller prevention av bakteriell resistens med den i Storbritannien godkända maximala intravenösa dosen om 800 mg med 1 200 mg ciprofloxacin intravenöst som den sökande har föreslagit. Inga kliniska studier av behandling av komplicerade eller livshotande urinvägsinfektioner med den föreslagna maximala höga dosen 1 200 mg [eller 1 500 mg peroralt] ingick eller gick igenom.

Framlagda publicerade data visade emellertid säkerhet och effekt hos ciprofloxacin i hög dos (daglig dos på 1 200 mg intravenöst [eller 1 500 mg peroralt]) med eller utan övergång till oral behandling som alternativ, vid olika allvarliga och livshotande infektioner. De sjukdomstillstånd som undersökts var svår lunginflammation, neutropeni, akuta bakteriella exacerbationer av kronisk bronkit, komplicerade samhällsförvärvade ytliga och djupare hudinfektioner, infektioner hos cancerpatienter och bakteriem. Behandlingen tolererades väl och den vanligast förekommande biverkningen var gastrointestinala störningar. Frekvensen av sannolika och/eller möjliga läkemedelsrelaterade biverkningar skilde sig inte nämnvärt mellan ciprofloxacinbehandlade patienter och jämförelsegrupperna.

Dessa rekommendationer ligger också i linje med nuvarande behandlingsriktlinjer, med klinisk praxis i de flesta länder i Europa och med rekommendationerna för tidigare godkända ursprungliga och generiska ciprofloxacinprodukter. Den dagliga dosen om 1 200 mg ska emellertid inte överskridas.

Referenser (alla inlämnade är inte angivna)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections J Urol 1997; 158: 1494-1499.
2. Prat V, Horcickova M, Matousovic K, Hatala M. Comparison of three dosage regimens of ciprofloxacin in urinary tract infections. Int Urol Nephrol. 1990;22(3):201-7.
3. Richard G.A., Mathew C. P., Kirstein J.M., Orchard D.M., Yang J.Y. Single-Dose Fluoroquinolone Therapy of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: Results from a Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Single-Dose to 3-Day Fluoroquinolone Regimens Urology 2002; 59: 334-339
4. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. Emerg Infect Dis. 2003 Jan;9(1):1-9.
5. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-88.

SKÅL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN(-ERNA), MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP förordar ett beviljande av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III till Ciprofloxacin Kabi och synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Den publicerade litteraturen och framlagda resistensdata ger tillräckliga skäl, både ur effekt- och säkerhetssynpunkt, för en dosering på 200–400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen för behandling av komplicerad urinvägsinfektion.
- Att döma av publicerade data som, för den föreslagna maximala dosen på 400 mg intravenöst tre gånger dagligen som maximal dos, visat en överlägsen prevention av antibiotikaresistens

utan en signifikant ökning av biverkningar vid allvarliga och livshotande infektioner i andra organsystem, finns det inte skäl att dra slutsatsen att denna gynnsamma risk/nytta-profil skulle avvika signifikant vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner.

- Förutom den föreslagna produktresumén har den sökande lämnat in ett förslag till en harmoniserad märkning och bipacksedel.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

[Se Annex 1 – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje påse med 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin.

Varje påse med 200 ml innehåller 400 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne: natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

Lösningens pH: 4,0 till 4,9

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är indicerat för behandling av allvarliga och/eller livshotande infektioner orsakade av ciprofloxacin-känsliga patogener. För följande indikationer kan behandling med Ciprofloxacin Fresenius Kabi övervägas då oral terapi ej är möjlig eller icke tillförlitlig:

- komplicerade urinvägsinfektioner
- infektioner i de nedre luftvägarna, inklusive lunginflammation orsakade av aeroba gramnegativa bakterier. Ciprofloxacin är inte lämpligt vid behandling vid infektioner orsakade av *Streptococcus pneumoniae*.
- komplicerade infektioner i hud och mjukdelar
- osteomyelit

Ciprofloxacin Fresenius Kabi kan även administreras vid behandling av akuta infektioner i nedre luftvägarna orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos barn och ungdomar, 5-17 år, med cystisk fibros.

Vid blandinfektioner med anaeroba bakterier måste ciprofloxacin kombineras med andra antibiotika som är effektiva mot anaeroba bakterier.

Officiella riktlinjer beträffande lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Infusionsvätskan bör administreras under en infusionstid på 60 minuter. På grund av ökad risk för lokala reaktioner bör i synnerhet högre intravenösa doser endast administreras via en stor ven eller central venkateter. Blandning med andra lösningar: se avsnitt 6.2 och 6.6.

Behandlingstiden beror på infektionens svårighetsgrad, det kliniska svaret samt vilka bakterier som har identifierats. Generellt skall akuta och kroniska infektioner (t ex osteomyelit och prostatit) där den förosakande organismen är känslig för ciprofloxacin behandlas i minst tre dagar efter det att symtomen av infektionen har försvunnit.

Vuxna:

Doseringen för vuxna är 200 – 400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen.

Vid mycket allvarliga, livshotande eller recidiverande infektioner kan dosen ökas till 400 mg tre gånger dagligen. Den maximala dygnsdosen är 1200 mg.

Osteomyelit:

Innan behandlingen påbörjas skall bakteriell känslighetsbestämning utföras. Liksom för alla andra antibiotika skall patienten övervakas under behandlingen med avseende på resistensutveckling hos ursprungligen känsliga bakterier, särskilt *P. aeruginosa* och *S. aureus* (se relevanta uppgifter i avsnitt 5.1). Genomsnittlig behandlingstid är 4-6 veckor. Om behandlingen måste förlängas bör en ny utvärdering av behandlingen göras senast inom 2 månader.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med kreatininclearance inom intervallet 31 – 60 ml/minut/1,73 m² eller ett serumkreatininvärde på 127 – 174 µmol/l är den maximala intravenösa dagsdosen 800 mg.

Om kreatininclearance är ≤ 30 ml/minut/1,73 m² eller om serumkreatininkoncentrationen är ≥ 175 µmol/l är den maximala intravenösa dagsdosen 400 mg.

Även hos patienter som får hemodialys eller CAPD är den maximala intravenösa dagsdosen 400 mg. Dosen ges på dialysdagen efter avslutad hemodialys.

Nedsatt leverfunktion:

Dosjustering är ej nödvändig vid nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Dosen bör justeras efter njurfunktion. Det mest tillförlitliga sättet att justera dosen är genom att kontrollera nivån av aktiv substans i blodet.

Äldre:

På grund av högre plasmanivåer hos äldre rekommenderas doser baserat på kreatinin clearance samt infektionens svårighetsgrad.

Barn:

Akuta infektioner i de nedre luftvägarna orsakade av Pseudomonas aeruginosa hos barn och ungdomar (5-17 år) med cystisk fibros: 15 mg/kg kroppsvikt via intravenös administrering två gånger dagligen eller 10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen (maximalt 1200 mg per dag).

Även sekventiell terapi kan tillämpas. Dosering enligt följande:

15 mg/kg kroppsvikt via intravenös administrering två gånger dagligen eller 10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen (maximalt 1200 mg per dag), därefter oral administrering två gånger dagligen.

Den rekommenderade behandlingstiden är 10 – 14 dagar.

Doseringen hos barn med nedsatt njurfunktion och/eller nedsatt leverfunktion har ej undersökts.

4.3 Kontraindikationer

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är kontraindicerat:

- hos patienter med överkänslighet mot ciprofloxacin, derivat av kinolinkarboxylsyra eller mot något hjälpämne
- hos barn under 5 års ålder. Beträffande säkerhet och användande av ciprofloxacin hos barn, se även avsnitt 4.4.
- hos barn och växande ungdomar förutom barn mellan 5 och 17 år med cystisk fibros som behandlas för akuta lungexacerbationer
- vid graviditet och amning
- hos patienter som har en sjukdomshistoria av tendinopati orsakad av fluorokinoloner

4.4 Varningar och försiktighet

Njurar och urinvägar

Kristalluri i samband med användning av ciprofloxacin har rapporterats. Patienter som får ciprofloxacin bör vara väl hydrerade samt hög alkalinitet av urinen bör undvikas.

Blodet och lymfsystemet

Patienter, som antingen har i släkten, eller som själva har en faktisk defekt av glukos-6-fosfatdehydrogenasets aktivitet, har anlag för hemolytiska reaktioner med kinoloner och därför bör ciprofloxacin ges med försiktighet till dessa patienter.

Centrala nervsystemet

Liksom med andra fluorokinoloner skall specifika biverkningar rörande centrala nervsystemet tas i beaktande vid användande av Ciprofloxacin Fresenius Kabi. Hos patienter med epilepsi eller andra patologiska förändringar i centrala nervsystemet (t.ex. sänkt kramptröskel, anamnes med epileptiska anfall, minskat cerebralt blodflöde, förändringar i hjärnans struktur eller stroke) skall ciprofloxacin användas endast efter noggrann värdering av nytta kontra risk eftersom möjligheten för centralnervösa biverkningar innebär en ökad risk för dessa patienter.

Biverkningarna förekommer i vissa fall redan efter den första administreringen av ciprofloxacin. Depression eller anfall av psykos kan i vissa fall leda till självskadande beteende. Om sådana reaktioner förekommer skall behandling med ciprofloxacin omedelbart avbrytas och den behandlande läkaren informeras.

Hjärtat

Eftersom ciprofloxacin förknippas med mycket sällsynta fall av förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.8) bör behandling ske med försiktighet till patienter som kan drabbas av arrytmisk torsades de pointes.

Barn och ungdomar

Liksom för andra läkemedel i denna grupp har ciprofloxacin rapporterats kunna orsaka ledsador på vikt bärande leder hos ungdjur. Data rörande användning av ciprofloxacin hos barn och ungdomar är ofullständiga. Användande av ciprofloxacin hos barn rekommenderas därför i allmänhet ej, förutom till patienter med cystisk fibros (se avsnitt 4.1).

Magtarmkanalen

Om svår och ihållande diarré uppträder under eller efter avslutad behandling med ciprofloxacin eller annan fluorokinolon skall möjligheten för pseudomembranös kolit övervägas (livshotande med möjlig dödlig utgång). I dessa fall skall ciprofloxacin omedelbart sättas ut och lämplig behandling påbörjas. Antiperistaltiska medel är kontraindicerade. Koncentrationerna av transaminaser eller alkaliska fosfater kan tillfälligt öka eller ikterus med kolestas förekomma, särskilt hos patienter med tidigare leverskada.

Muskuloskeletala systemet

Om det finns något tecken på seninflammation (t.ex. smärtande svullnad) skall administreringen av ciprofloxacin eller andra fluorokinoloner omedelbart avbrytas, den berörda armen/benet ej påfrestas och en läkare konsulteras. Partiell eller fullständig senruptur (framförallt av hälsenan) har rapporterats i mycket sällsynta fall, framförallt hos äldre patienter som tidigare behandlats med systemiska glukokortikoider.

Ciprofloxacin kan förvärra symtomen vid myasthenia gravis. Vid symptom som indikerar förvärrande av myasthenia gravis skall därför läkare konsulteras.

Ljuskänslighet

Ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan orsaka ljuskänslighet. Långvarig exponering för solljus eller UV-ljus skall därför undvikas under behandling med ciprofloxacin. Om detta inte är möjligt

rekommenderas emellertid patienten att använda solskyddskräm. Om ljuskänslighetsreaktioner uppträder skall behandlingen avbrytas.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner och allergiska reaktioner förekom i vissa fall efter den första administreringen av ciprofloxacin. Om sådana reaktioner förekommer skall läkare omedelbart konsulteras.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner kan i mycket sällsynta fall utvecklas till livshotande chock, i vissa fall redan efter den första administreringen av ciprofloxacin. I sådana fall skall ciprofloxacinbehandlingen avbrytas och chockbehandling ges.

Lokala reaktioner

Lokala reaktioner efter intravenös administrering av ciprofloxacin har rapporterats. Dessa reaktioner förekommer mer frekvent då infusionstiden är 30 minuter eller mindre. Reaktionerna kan uppträda i form av lokala hudreaktioner som snabbt försvinner efter avslutad infusion.

Fortsatt intravenös administrering är ej kontraindicerad såvida inte reaktionerna återuppträder eller förvärras.

Eftersom ciprofloxacin även har viss effekt mot *Mycobacterium tuberculosis* kan falskt negativa odlingar erhållas då prov tas under behandling med ciprofloxacin.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi innehåller 15,1 mmol (347 mg) natrium per 100 ml infusionslösning. Detta bör beaktas hos patienter som står på natriumrestriktiv diet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av ciprofloxacin, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av ciprofloxacin.

CYP1A2

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därmed orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt givna substanser som metaboliseras av detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, takrin, ropinirol, tizanidin). Patienter som tar dessa substanser tillsammans med ciprofloxacin bör därför noga övervakas med avseende på kliniska symtom på överdos. Bestämning av koncentrationer i serum, i synnerhet av teofyllin, och dosjustering kan vara nödvändig. Interaktionen mellan teofyllin och ciprofloxacin kan vara livshotande.

Andra xantinderivat

Vid samtidig behandling med ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin), finns rapporter på ökade koncentrationer av dessa xantinderivat i serum.

Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och fenytoin kan resultera i ökade eller minskade serumnivåer av fenytoin och därför rekommenderas att läkemedlets nivå i plasma kontrolleras.

Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin. Detta kan eventuellt medföra ökade plasmanivåer av metotrexat, vilket kan leda till ökad risk för metotrexatrelaterade toxiska reaktioner. Därför bör patienter som behandlas med metotrexat följas noggrant vid samtidig behandling med ciprofloxacin.

Ciklosporin

Efter samtidig administrering av ciprofloxacin och ciklosporin har en övergående ökning av serumkreatininkoncentrationen observerats i vissa fall. Serumkreatininkoncentrationen skall därför kontrolleras regelbundet (två gånger per vecka) hos dessa patienter.

Orala antikoagulantia (t ex warfarin)

Ciprofloxacin kan, liksom andra kinoloner, öka effekten av kumarinderivat inklusive warfarin. Vid samtidig administrering med dessa produkter bör kontroll ske med hjälp av protrombintiden (PT) eller annat lämpligt koagulationstest. Vid behov skall dosen oral antikoagulantia justeras på lämpligt sätt.

Glibenklamid

Ciprofloxacin kan i vissa fall öka effekten av samtidigt administrerat glibenklamid (hypoglykemi).

NSAID

Djurförsök har visat att samtidig administrering av mycket höga doser av fluorokinoloner och vissa NSAID (men inte acetylsalicylsyra) kan framkalla krampanfall.

Mexiletin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och mexiletin kan leda till ökad plasma-koncentration av mexiletin.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Användning under graviditet är kontraindicerad. Data rörande användande av ciprofloxacin under graviditet är begränsade. Till dags dato finns inga belägg för en ökad risk för medfödda missbildningar eller andra oönskade effekter efter användande av ciprofloxacin eller andra kinoloner under den första trimestern. Teratogena effekter har ej observerats vid djurstudier. Hos juvenila och prenatala djur som exponerats för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Eftersom riskerna för människa inte är kända får Ciprofloxacin Kabi ej ges under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Ciprofloxacin passerar över i modersmjölk. På grund av risken för artropati och risk för annan allvarlig toxicitet hos spädbarnet är ciprofloxacin kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ciprofloxacin Fresenius Kabi har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När centralnervösa biverkningar såsom yrsel uppträder skall patienten ej framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar har rapporterats hos 5-14 % av patienterna som erhåller ciprofloxacin. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala besvär och påverkan på det centrala nervsystemet.

Följande biverkningar har observerats:

I detta avsnitt definieras biverkningarna enligt följande:

Mycket vanliga	(>1/10)
Vanliga	(>1/100, <1/10)
Mindre vanliga	(>1/1000, <1/100)
Sällsynta	(>1/10 000, <1/1000)
Mycket sällsynta, inklusive enskilda rapporter	(<1/10 000)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter sjunkande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mindre vanlig: moniliasis

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: eosinofili, leukopeni.

Sällsynta: leukopeni (granulocytopeni), anemi, leukocytos, ändrade protrombinvärden, trombocytopeni, trombocytemi (trombocytos).

Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, pancytopeni, agranulocytos.

Immunsystemet

Sällsynta: ödem (perifert, angioödem, facalt), allergisk reaktion, läkemedelsfeber, anafylaktoid (anafylaktisk) reaktion.

Mycket sällsynta: lungödem vid chock (anafylaktisk; livshotande), kliande utslag, symtom liknande serumsjuka.

Metabolism och nutrition

Sällsynta: hyperglykemi.

Psykiska störningar

Sällsynta: ångest, mardrömmar, depression, hallucinationer.

Mycket sällsynta: psykotiska reaktioner.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: störningar i smaksinnet, yrsel, huvudvärk, sömnsvärigheter, agitation, förvirring.

Sällsynta: smakförlust (reducerad smak), parestesier (perifer paralgesi), tremor (skakningar), konvulsioner, migrän.

Mycket sällsynta: parosmi (försämrat luktsinne), anosmi (vanligen reversibel efter utsättande), grand mal konvulsion, gångrubbning (ostadig), intrakraniell hypertoni.

Ögon

Sällsynta: synstörning, diplopi, kromatopsi.

Öron och balansorgan

Sällsynta: tinnitus, övergående hörsselförlust (särskilt höga frekvenser).

Hjärtat

Sällsynta: takykardi.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats om ventrikulär arrytmi, förlängt QT-intervall och torsades de pointes. Dessa händelser har främst observerats hos patienter med andra riskfaktorer för förlängt QT-intervall.

Blodkärl

Mindre vanliga: (trombo)flebiter.

Sällsynta: synkope (svimmning), vasodilatation (värmestress).

Mycket sällsynta: vaskulit (petekier, hemorrhagic bullae, papula, krustbildning).

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum

Sällsynta: dyspne, larynxödem.

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, diarré.

Mindre vanliga: kräkningar, dyspepsi, flatulens, aptitlöshet, magsmärtor.

Sällsynta: pseudomembranös kolit, moniliasis (oral).

Mycket sällsynta: moniliasis (gastrointestinell), pankreatit.

Lever och gallvägar

Sällsynta: ikterus, kolestatisk ikterus.

Mycket sällsynta: hepatit, levercellsnekros (resulterar i mycket sällsynta fall i livshotande leversvikt)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag.

Mindre vanliga: prurit, papillomakulära utslag, urtikaria.

Sällsynta: ljuskänslighet.

Mycket sällsynta: erythema nodosum, erythema multiforme (måttlig), Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys (Lyells syndrom).

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: artralgi (ledsmärta).

Sällsynta: myalgi (muskelsmärta), ledstörning (svullna leder).

Mycket sällsynta: tendinit (i framförallt hälsenan), partiell eller fullständig senruptur (av framförallt hälsenan), förvärrande av symtomen vid myasteni.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: akut njursvikt, försämrad njurfunktion, vaginal moniliasis, hematuri, kristalluri, interstitiell nefrit.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: asteni (allmän svaghetskänsla, trötthet), reaktioner på injektionsstället.

Sällsynta: svettning.

Undersökningar

Mindre vanliga: ökad kreatininnivå i blodet, ökad mängd urea i blodet; onormala resultat från leverfunktionstest (ökat ASAT och ALAT), bilirubinemi och ökad nivå alkaliska fosfataser.

Mycket sällsynta: ökade nivåer av amylas och lipas.

4.9 Överdoser

Vid akut och extrem överdosering har reversibla njurskador observerats. En överdosering på 12 g har rapporterats ge lättare toxiska symtom. Symtomen vid överdosering är yrsel, skakningar, huvudvärk, trötthet, krampanfall, hallucinationer, förvirring, magbesvär, abnormitet av njure och lever, kristalluri, hematuri.

Patienten bör noga övervakas och behandlas symtomatiskt med understödjande åtgärder. Adekvat hydratisering måste säkerställas. Vid hemodialys eller peritonealdialys elimineras endast en ringa mängd ciprofloxacin (mindre än 10%).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinolonderivat, (ATC-kod J01MA02)

Verkningsmekanism

Ciprofloxacin är effektivt *in vitro* mot ett stort antal gramnegativa aeroba bakterier inkluderande *P. aeruginosa*. Det är även effektivt mot grampositiva organismer såsom stafylokokker och streptokocker. Anaeroba bakterier är generellt mindre känsliga. Ciprofloxacin har en snabb baktericid effekt både i tillväxtfasen och i vilofasen. Under bakteriens tillväxtfas sker en partiell uppvinning av kromosomerna. Enzymet DNA-gyras har en central roll i denna process. Ciprofloxacin hämmar DNA-gyras vilket resulterar i hämmad DNA-syntes.

Mekanism för resistens

Ciprofloxacinresistens utvecklas stegvis genom mutationer i genomet (flerstegsvariant). Överförbar plasmidmedierad kinolonresistens förknippad med *qnr* har observerats vid kinolonresistenta stammar av *E.coli* och *Klebsiella* spp. På grund av sin verkningsmekanism uppvisar ciprofloxacin inte korsresistens med andra viktiga, kemiskt åtskilda substansgrupper såsom betalaktamantibiotika,

aminoglykosider, tetracykliner, makrolider och polypeptider, sulfonamider, trimetoprim och nitrofurantoin.

Korsresistens har observerats inom kinolongruppen. Utveckling av resistens mot ciprofloxacin och andra fluorokinoloner har observerats hos stafylokokker, framförallt meticillinresistenta *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* och *E. faecalis* (se känslighetstabellen). Den högsta risken uppvisar särskilt patienter som står på långtidsbehandling (t.ex. vid cystisk fibros, osteomyelit), eller patienter som är extremt mottagliga för infektioner (t.ex. vid selektiv profylax hos vissa grupper av neutropena patienter, artificiell ventilation). Procentandelen resistenta stammar kan i hög grad variera lokalt. Regelbunden resistensbestämning rekommenderas därför.

Brytpunkter

Följande brytpunkter för aeroba bakterier har definierats av EUCAST för ciprofloxacin:

- *Enterobacteriaceae*: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 1 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *Pseudomonas* spp. $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 1 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *Acinetobacter* spp. $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 1 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *S. pneumoniae* $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 2 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *Staphylococcus* spp. $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 1 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *H. influenza* och *M. catarrhalis* $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *Neisseria gonorrhoeae* $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 0,06 \mu\text{g/ml}$ för resistenta;
- *N. meningitidis* $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 0,06 \mu\text{g/ml}$ för resistenta

Icke artrelaterade brytpunkter är $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ för känsliga, $> 1 \mu\text{g/ml}$ för resistenta organismer.

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa arter. Därför är det viktigt att få information om lokala resistensmönster, särskilt vid behandling av svårare infektioner. Expertis bör rådfrågas om den lokala resistensprevalensen är sådan att användning av läkemedel vid åtminstone några typer av infektioner kan ifrågasättas.

<i>Vanligen känsliga arter</i>
Grampositiva arter
<i>Bacillus anthracis</i>
Gramnegativa aeroba arter
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
<i>Shigella flexneri</i>
<i>Shigella sonnei</i>
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
Grampositiva aerober
Koagulasnegativa stafylokokker
<i>Enterococcus faecalis</i>

<i>MRSA*</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> PEN-R
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegative aerober
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter</i> spp. Amp-C producerande
<i>Escherichia coli</i>
<i>E. coli</i> ESBL producerande
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL producerande
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organsimer med inneboende resistens
Grampositiva aerober
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Gramnegativa aerober
Multiresistent <i>E. coli</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Övriga patogener
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Anaerober
<i>Bacteroides fragilis</i>

* MRSA är ofta resistent mot ciprofloxacin och därför bör inte ciprofloxacin användas vid behandling av förmodad eller känd MRSA-infektion såvida man inte vet att organismen är känslig.

Förkortningar :

ESBL: extended spectrum beta-lactamases (utvidgat spektrum betalaktamas)

MRSA : meticillinresistent *Staphylococcus aureus*.

Annan information

En studie på Rhesusapor som exponerades för anthrax genom inhalering visade att 8/9 djur överlevde experimentet, när dessa djur från dag 1 efter anthraxexponeringen behandlades med ciprofloxacin två gånger dagligen under 30 dagar. MIC för den *Bacillus anthracis* -stam som användes i denna studie var 0,08 µg/ml. Eftersom MIC₉₀ för ciprofloxacin för 70 andra *Bacillus anthracis*-stammar varierade mellan 0,03 - 0,06 µg/ml, förefaller det sannolikt att ciprofloxacin skulle vara effektivt även mot andra stammar än den som användes i denna studie. Det finns dock inte tillräckliga kliniska data för att kunna dra slutsatser kring effekten av ciprofloxacin vid behandling av anthrax hos människa. Läkare

uppmannas att följa aktuella nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande anthraxbehandling.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Ciprofloxacin absorberas snabbt och effektivt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration nås 0,5 – 2 timmar efter peroralt intag av 50 – 1000 mg och varierar mellan 0,3 – 5,9 mg/l. Det finns ett linjärt samband mellan dos och plasmakoncentration samt mellan dos och AUC.

Biotillgängligheten av ciprofloxacin efter peroral administrering är mellan 70 % – 85 %.

Biotillgängligheten är lägre om antacida innehållande aluminium och/eller magnesiumhydroxid, och kalcium- och järnsalter används samtidigt.

Ingen ackumulering förekommer vid upprepad administrering (två gånger dagligen). Tolv timmar efter intravenös administrering av 200 mg är plasmakoncentrationen fortfarande högre än MIC-värdena för majoriteten av de kliniskt relevanta patogenerna (ungefär 0,1 µg/ml).

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen för ciprofloxacin vid steady state är mellan 1,7 – 2,7 l/kg. Denna relativt höga distributionsvolym indikerar en effektiv penetration till vävnader och kroppsvätska. Detta gäller för gall-, njur-, gallblås- och levervävnad.

Även i lungvävnad, gynekologisk vävnad och prostatavävnad och vätska var koncentrationerna signifikant högre än koncentrationen i serum.

I vätskan i blåsor, lymfa, nässekret, peritonealvätska, saliv och fettvävnad är ciprofloxacin-koncentrationen ungefär hälften av koncentrationen i serum.

Ciprofloxacin-koncentrationen i sputum uppgår till 50 – 70 % av serumkoncentrationen.

Djurstudier har visat att ciprofloxacin passerar över placenta och utsöndras i bröstmjölk.

Bindningsgraden till plasmaprotein (bestämd genom ultrafiltrering) uppgår till 16 – 28 % och är oberoende av koncentration och pH.

Biotransformation

Ciprofloxacin utsöndras huvudsakligen oförändrat. Det är delvis omvandlat till desetylen-, sulfo-, oxo- och formylciprofloxacin. Alla metaboliter är aktiva men i mindre grad än ciprofloxacin.

Eliminering

Efter oral administrering utsöndras ciprofloxacin oförändrat till ca. 70 % och efter intravenös administrering till ca. 77%. Efter oral administrering utsöndras 45 % oförändrat via urinen och 25 % via feces. Efter intravenös administrering utsöndras 62 % oförändrat via urinen och 15 % via feces. Efter oral administrering utsöndras 19 % i form av metaboliter via urin och feces och efter intravenös administrering utsöndras 12 % i form av metaboliter via urin och feces. Ett större antal metaboliter efter oral administrering indikerar en viss första passage-metabolism, huvudsakligen bildas sulfociprofloxacin.

Totalt ciprofloxacin-clearance är oberoende av dosen och förblir oförändrat vid multipel administrering. Renalt clearance uppgår till 60 – 70 % av totalt clearance och är ungefär 3 gånger högre än kreatininclearance. Renalt clearance sker genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion.

Halveringstiden för eliminering av ciprofloxacin efter en peroral engångsdos eller multipla perorala doser är mellan 3,4 – 6,9 timmar. Efter en eller multipla intravenösa doser är halveringstiden för eliminering mellan 3 – 4,6 timmar.

Patientkaraktistika

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min) kan halveringstiden för eliminering vara förlängd med en faktor 2.

Halveringstiden för eliminering av ciprofloxacin ändras inte med åldern.

Farmakokinetiken för ciprofloxacin hos barn med cystisk fibros skiljer från farmakokinetiken hos barn utan cystisk fibros. Doseringsrekommendationerna gäller endast barn med cystisk fibros. Oral administrering med 20 mg/kg två gånger dagligen till barn med cystisk fibros ger en jämförbar exponering som vuxna har, som erhåller 750 mg två gånger dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I likhet med andra gyrashämmare kan ciprofloxacin inducera ledsador under tillväxtfasen hos unga djur.

Ciprofloxacin är potentiellt neurotoxiskt och orsakar reversibla defekter på testis vid högre dosering. Mutagenitetsstudier har ej visat att ciprofloxacin är mutagent. Liksom ett antal andra kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en exponering som är relevant för människa.

Ciprofloxacins potential för fototoxicitet, fotomutagenicitet och fotokarcinogenicitet är jämförbar med den hos andra gyrashämmare. Andra prekliniska effekter observerades endast vid exponering som är betydligt högre än maximal human exponering och därför är säkerhetsrisken hos människa försumbar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natrium klorid
Svavelsyra
Natriumhydroxid för pH-justerings
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ciprofloxacin Fresenius Kabi kan ej blandas med lösningar som inte är stabila vid pH ca. 4. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

18 månader

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara infusionspåsen i ytterkartongen tills den ska användas. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar flexibel polyolefinpåse med ytterpåse av aluminium.

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

förpackningsstorlekar 100 ml: 1, 5, 10, 20, 30 eller 40 påsar.

förpackningsstorlekar 200 ml: 1, 5, 10, 20, 30 eller 40 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Använd endast klara lösningar och oskadade behållare. Endast för engångsbruk. Ej använd lösning eller påse skall hanteras enligt gällande anvisningar.
Skall användas omedelbart efter påsens öppnande.
Bered inte blandningar i glasflaskor.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se Annex 1 – Kompletteras nationellt]

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml injektionsvätska innehåller 2 mg ciprofloxacin (som vätesulfat).

Varje påse med 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, svavelsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat. (MM/YYYY)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara infusionspåsen i ytterpåsen tills den skall användas. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se Annex 1 – Kompletteras nationellt]

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml injektionsvätska innehåller 2 mg ciprofloxacin (som vätesulfat).

Varje påse med 200 ml innehåller 400 mg ciprofloxacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, svavelsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 200 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat. (MM/YYYY)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara infusionspåsen i yterpåsen tills den skall användas. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Påse

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se Annex 1 – Kompletteras nationellt]

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml injektionsvätska innehåller 2 mg ciprofloxacin (som vätesulfat).

Varje påse med 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, svavelsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.
100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat. (MM/YYYY)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara infusionspåsen i yterpåsen tills den skall användas. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

påse

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se Annex 1 – Kompletteras nationellt]

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml injektionsvätska innehåller 2 mg ciprofloxacin (som vätesulfat).

Varje påse med 200 ml innehåller 400 mg ciprofloxacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, svavelsyra, natriumhydroxid, vatten för injektionsvätskor

Innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.
200 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat. (MM/YYYY)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara infusionspåsen i ytterpåsen tills den skall användas. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

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

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

Ciprofloxacin (som vätesulfat)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Ciprofloxacin Fresenius Kabi är och vad det används för
2. Innan du använder Ciprofloxacin Fresenius Kabi
3. Hur du använder Ciprofloxacin Fresenius Kabi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ciprofloxacin Fresenius Kabi ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD CIPROFLOXACIN FRESENIUS KABI ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är ett antibiotikum.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi används för behandling av allvarliga och/eller livshotande infektioner orsakade av ciprofloxacin känsliga mikroorganismer (bakterier). Följande sjukdomstillstånd kan behandlas med Ciprofloxacin Fresenius Kabi intravenöst (via blodet).

- komplicerade urinvägsinfektioner
- vissa infektioner i de nedre luftvägarna inklusive lunginflammation
- komplicerade infektioner i hud och mjukdelar
- infektioner i ben (skelett)

Barn och ungdomar

Ciprofloxacin Fresenius Kabi kan även användas för behandling av akuta infektioner i de nedre luftvägarna orsakade av bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, hos barn och ungdomar i åldrarna 5-17 år med sjukdomen cystisk fibros. Cystisk fibros kallas även mukoviskidos och är en ärftlig sjukdom som drabbar vissa körtlar. Lungorna, svettkörtlarna och matsmältningssystemet påverkas och orsakar kroniska andnings- och matsmältningsproblem.

2. INNAN DU ANVÄNDER CIPROFLOXACIN FRESENIUS KABI

Använd inte Ciprofloxacin Fresenius Kabi :

- om du vet att du är allergisk mot ciprofloxacin eller något av övriga innehållsämnen i Ciprofloxacin Fresenius Kabi eller mot andra mediciner av kinolon typ
- till barn under 5 års ålder.
- till barn och växande ungdomar förutom barn och ungdomar mellan 5 och 17 år som har cystisk fibros och som behandlas för akuta infektioner i de nedre luftvägarna orsakad av bakterien *Pseudomonas aeruginosa*
- till patienter som tidigare haft senskad orsakade av fluorokinolon

- om du är gravid eller önskar bli gravid
- om du ammar

Var särskilt försiktig med Ciprofloxacin Fresenius Kabi:

Du bör tala med din läkare om någon av varningarna gäller dig eller tidigare har gällt dig.

Innan behandling startar – om du har eller har haft någon av följande sjukdomar:

- konvulsioner (krampanfall), epilepsi eller annan hjärnsjukdom, till exempel minskad blodcirkulation i hjärnan, slaganfall (stroke) eller ökad krampkänslighet, eftersom vissa biverkningar av ciprofloxacin kan vara skadliga för hjärnan.
- livshotande ökning av hjärtrytm (torsade de pointes). Om du lider av detta symtom bör du tala med din läkare.
- myasthenia gravis (en sjukdom som förorsakar muskelsvaghet). Ciprofloxacin kan förvärra symtomen vid denna sjukdom och därför bör du kontakta din läkare om du upplever symtom på skov av myasthenia gravis.
- nedsatt leverfunktion. Om symtom såsom gulblek missfärgning av hud och ögonvitor uppträder, skall du omedelbart kontakta läkare.
- glukos-6-fosfatasdehydrogenas-defekt (ärfteleg sjukdom hos de röda blodkropparna på grund av en enzymdefekt). Om du eller någon i din familj lider av denna sjukdom bör du tala med din läkare. En omfattande förstörelse av de röda blodkropparna kan inträffa, vilket kan orsaka blodbrist. Tecken på blodbrist är svaghetskänslor och vid allvarligare fall, andnöd och blek hy.

Under eller efter behandling – om någon av följande tillstånd uppkommer:

- om du känner dig deprimerad eller förvirrad efter att du fått Ciprofloxacin Fresenius Kabi. I dessa fall bör du omedelbart kontakta läkare.
- tillfällig smärta och inflammation i senorna, särskilt hälsenan. Detta läkemedel kan orsaka dessa biverkningar, särskilt om du är äldre eller tar läkemedel som tillhör den så kallade steroidgruppen, såsom hydrokortison. Om du upplever dessa symtom bör du omedelbart kontakta läkare och undvika att belasta den drabbade senan.
- svår och ihållande diarré under behandling, i vissa fall med blod och slem. I dessa fall bör du omedelbart kontakta läkare eftersom du kan ha en allvarlig inflammation i tjocktarmen (pseudomembranös kolit). Detta tillstånd är livshotande och kan ha dödlig utgång.
- ökad känslig mot solstrålning och UV-ljus. Du bör undvika att vistas länge i starkt solljus, solarier eller andra källor för UV-strålning. Om du inte kan undvika att utsätta dig för solljus eller UV-ljus bör du använda solskyddskräm för att skydda dig. Om du trots detta får besvär såsom feber, utslag, klåda eller små röda prickar på huden skall du kontakta din läkare eftersom behandlingen eventuellt behöver avbrytas.
- överkänslighetsreaktion efter första dosen av detta läkemedel. I dessa fall bör du omedelbart kontakta läkare. Symtom på sådana reaktioner är: kraftigt minskat blodtryck, blekhet, rastlöshet, svag/snabb puls, fuktig eller klibbig hud och yrsel. I mycket sällsynta fall kan dessa överkänslighetsreaktioner leda till livshotande chock.
- lokala reaktioner (vid infusionsstället) efter användning av detta läkemedel. Dessa reaktioner kan uppkomma i synnerhet när infusionstiden är 30 minuter eller kortare. Reaktionerna kan uppträda i form av lokala hudreaktioner, såsom hudrodnad, hudirritation eller smärta, som vanligtvis snabbt försvinner när infusionen är avslutad. Om dessa reaktioner återkommer eller förvärras vid efterföljande doseringar skall inga ytterligare infusioner ges.
- kristalluri (kristaller i urinen som orsakar obehag när du kissar). I dessa fall bör du tala med din läkare eftersom ditt urin måste testas. Dessutom bör du dricka ordentligt med vätska (ca 1,5 – 2 liter per dag).
- Mycobacterium tuberculosis test. Informera din läkare när du behandlas med Ciprofloxacin Fresenius Kabi eftersom detta test kan ge felaktiga resultat.

Användning av andra läkemedel:

Om Ciprofloxacin Fresenius Kabi ges vid samma tid som ett av de läkemedel som listas nedan bör särskild hänsyn vidtas:

- teofyllin (används för behandling av astma), klozapin (används för behandling av schizofreni), takrin (används för behandling av symtom vid Alzheimers sjukdom), ropinirol (används för behandling av Parkinsons sjukdom) och tizanidin (används för behandling av muskelkramper). Om du tar något av dessa läkemedel tillsammans med ciprofloxacin kommer du att kontrolleras med avseende på överdosering. Ovan nämnda substanser omvandlas med hjälp av ett specifikt enzym (CYP1A2). Ciprofloxacin hämmar detta enzym vilket kan ge ökade koncentrationer av de andra läkemedlen i blodet.
- vissa antiinflammatoriska medel (t ex ibuprofen, naproxen men inte acetylsalicylsyra) om ciprofloxacin ges i höga doser. Detta kan orsaka epileptiska anfall.
- ciklosporin (används för att förebygga bortstötningsreaktioner efter organtransplantationer). I dessa fall skall njurfunktionen kontrolleras ofta (två gånger per vecka).
- oral antikoagulantia (används för att minska blodets förmåga att levra sig, t ex warfarin). Detta kan leda till förlängd blödningstid och därför bör blödningstiden kontrolleras.
- glibenklamid (används för behandling av diabetes). Kan ge ökad effekt av glibenklamid (för låg blodsockernivå).
- probenecid (används för behandling av gikt). Ciprofloxacinnivån i blodet kan öka.
- fenytoin (används för behandling av epilepsi). Nivån av detta läkemedel i blodet kan öka eller minska.
- koffein (används som uppiggande medel), pentoxifyllin (används för att behandla cirkulationsrubbingar i benen) och mexiletin (används vid behandling av oregelbunden hjärtrytm). Blodnivån av dessa mediciner kan öka.
- metotrexat (används för att behandla cancer eller för att trycka ner immunförsvaret). Din läkare kommer att övervaka och kontrollera att du inte visar tecken på överdosering. Ciprofloxacin kan hämma utsöndringen av metotrexat via njurarna vilket leder till förhöjda nivåer av metotrexat i blodet.

Om något av ovannämnda tillstånd är aktuellt för dig kan din läkare välja att skriva ut ett annat läkemedel eller att justera dosen av antingen Ciprofloxacin Fresenius Kabi eller det andra läkemedlet.

Det är klokt att aldrig använda flera mediciner vid samma tid utan att först rådgöra med din läkare. Tala om för din läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet

Ciprofloxacin Fresenius Kabi skall inte användas om du är gravid. Du skall rådfråga din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Amning

Ciprofloxacin Fresenius Kabi utsöndras i bröstmjölken. På grund av risken för missbildningar av ledbrosk och andra skadliga effekter på det ammande barnet skall amningen upphöra under ciprofloxacinbehandlingen. Du skall rådfråga din läkare innan du använder Ciprofloxacin Fresenius Kabi om du ammar ditt barn. Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Ciprofloxacin Fresenius Kabi kan minska din uppmärksamhet. Om du upplever yrsel skall du inte köra bil eller använda maskiner som kräver full uppmärksamhet.

Viktig information om några innehållsämnen i Ciprofloxacin Fresenius Kabi

Om du ordinerats en natriumrestriktiv diet (saltfattig kost) bör du ta hänsyn till att 100 ml Ciprofloxacin Fresenius Kabi innehåller 15,1 mmol (= 347 mg) natrium.

3. HUR DU ANVÄNDER CIPROFLOXACIN FRESENIUS KABI

Dosering

Doseringen av Ciprofloxacin Fresenius Kabi baseras på typ av infektion, hur allvarlig den är, den sjukdomsorsakande organismens känslighet, din ålder, vikt samt njurfunktion.

Vanlig dos till vuxna är 200 – 400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen. Vid mycket allvarliga infektioner kan dosen ökas upp till en maximal dygnsdos på 1200 mg (400 mg tre gånger dagligen).

Barn och ungdomar

För behandling av akuta luftvägsinfektioner orsakade av bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, hos barn och ungdomar (5 - 17 år) med cystisk fibros ges 15 mg ciprofloxacin per kg kroppsvikt två gånger dagligen eller 10 mg ciprofloxacin per kg kroppsvikt tre gånger dagligen (maximalt 1200 mg per dag).

Dosjustering

Om du är äldre än 65 år kan din läkare förskriva en dos baserad på din njurfunktion samt på hur allvarlig infektionen är.

Om du har njurproblem bör du informera din läkare. Läkaren kan bedöma om det är nödvändigt att minska dosen på grund av nedsatt njurfunktion.

Administreringsätt

Ciprofloxacin Fresenius Kabi bör ges som kortvarig intravenös infusion (via blodet) under 60 minuter.

Behandlingstid

Behandlingstiden av Ciprofloxacin Fresenius Kabi baseras på hur allvarlig infektionen är, effekten av behandlingen och den sjukdomsorsakande organismens känslighet. Behandlingen bör pågå i minst tre dagar efter det att symtomen av infektionen har försvunnit. För behandling av akuta infektioner i luftvägarna hos barn och ungdomar med cystisk fibros tar behandlingen 10–14 dagar.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Ciprofloxacin Fresenius Kabi orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningar har rapporterats hos 5-14 % av patienterna som får ciprofloxacin. De vanligaste biverkningar påverkar magen och tarmarna, nervsystemet samt huden och bindväv. För mer detaljer angående biverkningar se avsnitt 2 ”Var särskilt försiktig med Ciprofloxacin Fresenius Kabi -under eller efter behandling”.

Biverkningsfrekvensen delas in i följande kategorier:

Mycket vanliga	förekommer hos fler än 1 av 10 användare
Vanliga	förekommer hos fler än 1 av 100 användare men färre än 1 av 10 användare
Mindre vanliga	förekommer hos fler än 1 av 1000 användare men färre än 1 av 100 användare
Sällsynta	förekommer hos fler än 1 av 10 000 användare men färre än 1 av 1000 användare
Mycket sällsynta	förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare, inklusive enskilda rapporter

Infektioner och infestationer

Mindre vanlig: svampinfektion (moniliasis)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: ökning av eosinofila celler (eosinofili), minskning av vita blodkroppar (leukopeni) vilket ökar risken för infektioner

Sällsynta: minskning av röda blodkroppar (anemi), ökning av vita blodkroppar (leukocytos), förändring av protrombinvärdet (koaguleringsfaktor), minskning av blodplättar (trombocytopeni) med blåmärken och blödningsbenägenhet, ökning av blodplättar (trombocytos)

Mycket sällsynt: minskning av röda blodkroppar på grund av omfattande förstöring av dessa celler (hemolytisk anemi), kraftig minskning av blodkroppar (pancytopeni), kraftig minskning av vita blodkroppar som kännetecknas av plötslig hög feber, ont i halsen och munsår (agranulocytos)

Immunsystemet

Sällsynta: svullnad av armar, ben och ansikte (perifert ödem, facialt ödem), plötslig svullnad av ansikte eller svalg med svårigheter att andas och/eller klåda och utslag, ofta som en allergisk reaktion (angioödem), allergisk reaktion, feber orsakad av admininstrering av läkemedlet, allvarlig allergisk reaktion som orsakar andningssvårigheter eller yrsel (anafylaktisk reaktion)

Mycket sällsynta: livshotande tillstånd som kännetecknas av kraftigt sänkt blodtryck, blek hud, nervositet, svag/snabb puls, fuktig och klibbig hud, yrsel på grund av svår allergi mot detta läkemedel (anafylaktisk chock), kliande utslag, feber, svullna leder, muskelsmärter, utslag (symtom liknande de som uppträder vid serumsjuka)

Metabolism och nutrition

Sällsynta: förhöjd blodsockernivå (hyperglykemi)

Psykiska störningar

Sällsynta: oro, mardrömmar, allvarlig depression, syner och ljudupplevelser som inte existerar (hallucinationer)

Mycket sällsynta: störd kontroll av uppträdande och handlingar (psykotiska reaktioner)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: störningar i smaksinnet, yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter (insomnia), rastlöshet (agitation), förvirring

Sällsynta: reducerad smak, onormala känselörnimmelser (parestesier), skakningar (tremor), spasm/konvulsioner (krampfall), allvarlig huvudvärk (migrän)

Mycket sällsynta: försämrat luktsinne (parosmi), avsaknad av luktsinne (anosmi, luktsinnet återkommer oftast när behandlingen slutat), konvulsion (grand mal konvulsion), onormal (ostadig) gång, ökat tryck i huvudet (intrakraniell hypertoni)

Ögon

Sällsynta: förändrad syn såsom dubbelseende (diplopi) samt synstörning där alla föremål antar samma färg (kromatopsi)

Öron och balansorgan

Sällsynta: öronringning (tinnitus), övergående hörsselförlust (särskilt höga frekvenser)

Hjärtat

Sällsynta: ökad hjärtrytm (takykardi)

Mycket sällsynta: oregelbunden hjärtrytm (ventrikulär arrytmi), onormalt EKG, livshotande ökning av hjärtrytm (torsades de pointes). Dessa biverkningar drabbar främst patienter med andra riskfaktorer för vissa hjärtproblem.

Blodkärl

Mindre vanliga: inflammation i ven på grund av blodpropp (tromboflebiter); venen känns ofta som en hård sträng täckt av röd hud

Sällsynta: svimning (synkope), utvidgning av blodkärl (vasodilatation)

Mycket sällsynta: inflammation i blodkärl (vaskulit) som kännetecknas av: små utslag orsakade av blödningar i huden (petekier), blodblåsor (haemorrhagic bullae), knöl i huden (papula), bildning av sårskorpa (död hud som lossnar från frisk hud)

Andningsvägar och bröstorg

Sällsynta: andnöd (dyspné), svullnad av struphuvudet (larynx) med andningssvårigheter (larynxödem)

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, diarré

Mindre vanliga: kräkningar, matsmältningsproblem, väderspänning (flatulens), aptitlöshet, magsmärtor

Sällsynta: allvarlig och ihållande diarré, eventuellt med blod och slem, orsakad av allvarlig inflammation i tjocktarmen (pseudomembranös kolit), svampinfektion i munnen (oral moniliasis)

Mycket sällsynta: svampinfektion i magtarmkanalen (gastrointestinal moniliasis), inflammation i bukspottskörteln (pankreatit)

Lever och gallvägar

Sällsynta: gulblek missfärgning av hud och ögonvitor (ikterus), ikterus som beror på att galla inte kan flöda normalt från levern (kolestatisk ikterus)

Mycket sällsynta: inflammation i levern (hepatit), förstörelse av levervävnad (levercellsnekros, resulterar i mycket sällsynta fall i livshotande leversvikt)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag.

Mindre vanliga: klåda (prurit), prickiga utslag (papillomakulära utslag), nässelfeber (urtikaria)

Sällsynta: ökad ljuskänslighet

Mycket sällsynta: utslag med röda (fuktiga) oregelbundna prickar (erythema (exsudativum) multiforme), ömmande blå-röda knölar i huden (erythema nodosum), allvarligt tillstånd med (hög) feber, röda utslag på huden, ledsmärta och/eller ögoninfektion (Stevens-Johnsons syndrom), allvarligt tillstånd med feber och blåsor på huden/hud som flagar (Lyells syndrom)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: ledsmärta (artralgi)

Sällsynta: muskelsmärta (myalgi), ledstörning (svullna leder)

Mycket sällsynta: inflammation i senorna (tendinit, framförallt i hälsenan), delvis eller fullständig bristning av senor (av framförallt hälsenan), förvärrande av symtomen vid myasthenia gravis (en sjukdom som förorsakar muskelsvaghet)

Njurar och urinvägar

Sällsynta: akut njursvikt, onormal njurfunktion, vaginalt sekret på grund av svampinfektion (vaginal moniliasis), blod i urinen (hematuri), kristaller i urinen med obehag vid urinering (kristalluri), infektion i njuren med blod i urinen, feber och smärta i sidan (interstitiell nefrit)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: allmän svaghetskänsla, trötthet (asteni), irritation eller smärta vid injektionsstället

Sällsynta: svettning.

Undersökningar

Mindre vanliga:

ökad kreatinin- eller ureanivå i blodet, onormala resultat från leverfunktionstest, gallfärgämne i blodet (bilirubinemi) och ökad nivå av visst enzym (alkaliska fosfataser)

Mycket sällsynta:

ökade nivåer av amylas (enzym som bryter ner stärkelse) och lipas (enzym som bryter ner fett)

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR CIPROFLOXACIN FRESENIUS KABI SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter ”Utg. dat”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
- Förvara infusionspåsen i ytterpåsen tills den ska användas. Ljuskänsligt.

Mediciner skall inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ciprofloxacin (som vätesulfat). Varje påse om 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin. Varje påse om 200 ml innehåller 400 mg ciprofloxacin
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, svavelsyra, natriumhydroxid för pH-justering, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är en steril, klar och färglös lösning.

Det är förpackat i en klar, flexibel polyolefin-påse innehållande 100 ml lösning, med ytterpåse av aluminium.

Det är förpackat i en klar, flexibel polyolefin-påse innehållande 200 ml lösning, med ytterpåse av aluminium.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

Tillverkare:

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
N-1753 Halden
Norge

Detta läkemedel är godkänt inom EEA under namnen:

[Se Annex 1 - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

Följande uppgifter är endast avsedda för sjukvårdspersonal:

Använd endast klara lösningar och oskadade behållare.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning eller påse skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Skall användas omedelbart efter påsens öppnande.

Bered inte blandningar i glasflaskor.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är kompatibelt med isoton natriumkloridlösning, Ringer-lösning, Ringer laktat-lösning, 50 mg/ml (5 %) eller 100 mg/ml (10 %) glukoslösning och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning med 2,25 mg/ml (0,225 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridlösning.

Kompatibilitet med dessa lösningar har visats i spädningsområdet 1+1 och 1+4, motsvarande ciprofloxacin-koncentrationer på 0,4 till 1 mg/ml. Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 25 °C. Om kompatibilitet inte är dokumenterad skall infusionslösningen alltid ges separat. Den utspädda lösningen bör inspekteras visuellt före administrering med avseende på partikelstorlek och missfärgning. Utspädd lösning är klar och färglös.