

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Nederlandene (Holland) (RMS)	Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal		Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	200 mg/100 ml
Østrig		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Infusionslösung	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	200 mg/100 ml
Tyskland		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Lösung zur intravenösen Anwendung	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	200 mg/100 ml
Irland		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	200 mg/100 ml
Italien		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione Endovenosa	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	200 mg/100 ml
Det Forenede Kongerige (Storbritannien)		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse	200 mg/100 ml

2705-906 Terrugem SNT Infusion
Portugal

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉET, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGGSSEDLEN
FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF CIPROFLOXACIN HIKMA OG TILKNYTTETE NAVNE (se bilag I)

Ciprofloxacin er et quinolon, der er effektivt *in vitro* mod en lang række gramnegative aerobe bakterier foruden visse grampositive organismer.

Behandlingen af komplicerede urinvejsinfektioner består i dag i empirisk behandling med et bredspektret antibiotikum (fluorquinolon) og mulig efterfølgende behandling i 10-14 dage på grundlag af urindyrkning og følsomhed. For at undgå behandlingssvigt og resistensdannelse må patientens compliance og doseringen være tilstrækkelig.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde ikke kliniske data til besvarelse af CHMP's spørgsmål om benefit/risk-forholdet for den ansøgte dosering ved urinvejsinfektioner og den maksimale daglige dosis til voksne, idet der er tale om en generisk ansøgning (referencelægemidlet/det oprindelige lægemiddel er Ciproxin (Bayer)).

Den af ansøgeren forelagte publicerede litteratur og resistensdata giver i det væsentlige tilfredsstillende dokumentation både for virkningen og for sikkerheden (idet der med denne dosering er større sandsynlighed for undgåelse af resistensdannelse uden stigning i bivirkningsfrekvensen) af ciprofloxacin i en dosering på 200-400 mg to gange dagligt til behandling af komplicerede urinvejsinfektioner.

Da produktet er en opløsning til intravenøs infusion, bør indikationen indskrænkes til behandling af komplicerede urinvejsinfektioner.

De publicerede data viser, at den ansøgte maksimale dosis på 400 mg intravenøst tre gange dagligt resulterer i bedre forebyggelse af resistensudvikling uden væsentlig forøgelse af bivirkningerne ved behandling af alvorlige og livstruende infektioner i andre organsystemer, og disse data giver ikke anledning til at slutte, at denne gunstige benefit/risk-profil vil være væsentligt anderledes ved behandling af komplicerede urinvejsinfektioner.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- den af ansøgeren forelagte litteratur understøtter en dosis på 200-400 mg to gange dagligt til behandling af komplicerede urinvejsinfektioner og en maksimal daglig dosis til voksne på 400 mg tre gange dagligt
- de ansøgte ændringer af pkt. 5.1 i produktresuméet, herunder afgrænsningerne af indikationerne, kan godtages

anbefalede CHMP, at indikationen bør være komplicerede urinvejsinfektioner med en anbefalet dosis på 200-400 mg to gange dagligt. Derudover bør den maksimale daglige dosis af ciprofloxacin fastsættes til 400 mg tre gange dagligt.

Endvidere blev der i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen foretaget andre ændringer, som ikke har forbindelse med resultatet af henvisningsproceduren, og som er medtaget i overensstemmelse med retningslinjen for produktresuméer, retningslinjen for hjælpestoffer og de seneste skabeloner for kvalitetsvurdering af dokumenter.

CHMP anbefalede derfor udstedelse af markedsføringstilladelse(r) og ændring af referencemedlemsstatens produktresumé, etikettering og indlægsseddel. Disse fremgår af bilag III for Ciprofloxacin og tilknyttede navne (se bilag I).

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, infusionsvæske, opløsning
[Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder:

Ciprofloxacin-laktat, der svarer til 2 mg ciprofloxacin.

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 200 mg ciprofloxacin.

Hjælpestof 15,4 mmol (354 mg) natrium pr. 100 ml infusionsvæske, opløsning

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til let gullig opløsning

Opløsningens pH: 3,9 - 4,5

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ciprofloxacin Hikma er beregnet til behandling af alvorlige og/eller livstruende infektioner forårsaget af ciprofloxacin-følsomme patogener. Følgende indikationer kan overvejes til behandling med Ciprofloxacin Hikma, når oral behandling ikke er mulig eller er upålidelig:

- komplicerede urinvejsinfektioner
- infektioner af nedre luftveje, herunder lungebetændelse forårsaget af aerobe gram-negative bakterier. I tilfælde med *Streptococcus pneumoniae* infektioner er ciprofloxacin ikke førstevalgslægemiddel.
- komplicerede hud- og bløddelsinfektioner
- osteomyelitis

Ciprofloxacin Hikma kan også administreres ved behandling af akutte infektioner i de nedre luftveje forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos børn mellem 5-17 år med cystisk fibrose.

I tilfælde med blandede infektioner med anaerobes skal ciprofloxacin kombineres med andre antibiotika, der er effektive mod anaerobes.

Den officielle vejledning vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler skal tages i betragtning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne:

Dosering til voksne er 200 – 400 mg ciprofloxacin to gange dagligt.

I tilfælde med meget alvorlige, livstruende eller recidive infektioner kan doseringen øges til 400 mg tre gange dagligt. Den maksimale daglige dosis er 1200 mg.

Osteomyelitis:

Der skal foretages bakteriologiske sensitivitetstest inden indledning af behandling. Som ved alle andre antibiotika skal patienten monitoreres under behandlingen for udvikling af resistente stammer af indledningsvist følsomme bakterier, især *P. aeruginosa* og *S. aureus* (se de relevante oplysninger i pkt. 5.1). Behandlingens gennemsnitlige varighed er 4-6 uger. Hvis en langvarig behandling er nødvendig, skal behandlingen reevalueres senest efter 2 måneder.

Nedsat nyrefunktion:

Hos patienter med en kreatininclearance i området 31 – 60 ml/minut/1,73 m² eller en serumkreatininkoncentration i området 124 – 174 µmol/l er den maksimale daglige intravenøse dosis 800 mg.

Hvis kreatininclearance er ≤ 30 ml/minut/1,73 m², eller serumkreatininkoncentrationen er ≥ 175 µmol/l, er den maksimale daglige intravenøse dosis 400 mg.

Hos patienter i hæmodialyse eller CAPD er den maksimale daglige intravenøse dosis også 400 mg. Dosis gives på dialysedagene efter hæmodialysen.

Nedsat leverfunktion:

Det er ikke nødvendigt at justere dosis i tilfælde med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyre- og leverfunktion:

Dosis skal justeres i henhold til nyrefunktionen. Monitorering af niveauet af aktivt stof i blodet giver den mest pålidelige basis for dosisjustering.

Ældre:

På grund af højere plasmaniveauer hos ældre tilrådes det at administrere en dosis, som er baseret på kreatininclearance og sygdommens sværhedsgrad.

Pædiatriske patienter:

Akutte infektioner i de nedre luftveje forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos børn og unge (5-17 år) med cystisk fibrose:

Intravenøs administration af 15 mg/kg legemsvægt to gange dagligt eller 10 mg/kg legemsvægt tre gange dagligt (maksimalt 1200 mg pr. dag).

Sekventiel behandling kan også bruges. Dosering som følger:

Intravenøs administration af 15 mg/kg legemsvægt to gange dagligt eller 10 mg/kg legemsvægt tre gange dagligt (maksimalt 1200 mg pr. dag), dernæst oral administration to gange dagligt.

Den anbefalede behandlingsvarighed er 10 - 14 dage.

Doseringen hos børn med nedsat nyre- og/eller leverfunktion er ikke blevet undersøgt.

Infusionsvæsken bør administreres i løbet af en infusionsperiode på 60 minutter. På grund af den øgede risiko for lokalreaktioner bør særligt højere intravenøse doser kun administreres gennem en stor vene eller en centralslange. Oplysninger om blanding med andre opløsninger findes under pkt. 6.2 og 6.6.

Behandlingens varighed afhænger af infektionens sværhedsgrad, den kliniske respons og de bakteriologiske fund. Generelt bør akutte og kroniske infektioner (f.eks. osteomyelitis og prostatitis, osv.), hvor den kausative organisme vides at være følsom over for ciprofloxacin, behandles i mindst tre dage, efter tegn og symptomer på infektionen er forsvundet. Andre specifikke situationer som f.eks. osteomyelitis og behandling af pædiatriske patienter er anført i dette punkt.

4.3 Kontraindikationer

Ciprofloxacin Hikma er kontraindiceret til:

- patienter med hypersensitivitet over for ciprofloxacin, derivater af quinolincarboxylsyre eller nogle af hjælpestofferne
- børn under 5 år. Se også pkt. 4.4 med hensyn til sikkerheden og brugen af ciprofloxacin til børn
- børn og unge i voksenalderen bortset fra behandlingen af akutte exacerbationer af cystisk fibrose hos børn i alderen 5-17 år
- graviditet og amning
- patienter med tendonsygdom i forbindelse med administration af fluorquinolon i anamnesen
- samtidig administration af ciprofloxacin og tizanidin

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyre og urinveje:

Der er rapporter om krystalluri, der er relateret til anvendelse af ciprofloxacin. Patienter, som får ciprofloxacin, skal hydreres tilstrækkeligt, og udtalt alkalinitet af urinen bør undgås. Patienter med præeksisterende, signifikante nyresygdomme bør monitoreres nøje med henblik på at påvise en eventuel forringet funktion. Det bør kun administreres med stor forsigtighed til personer med nyreinsufficiens eller svær dehydrering.

Blod og lymfesystem:

Patienter med aktuelle defekter i slægtsanamnesen eller med en slægtsanamnese, der omfatter glucose-6-fosfat dehydrogenase, er tilbøjelige til hæmolytiske reaktioner med quinoloner. Derfor bør ciprofloxacin anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Centralnervesystem:

Som ved andre fluorquinoloner skal man være opmærksom på muligheden for specifikke uønskede virkninger på centralnervesystemet ved anvendelse af Ciprofloxacin Hikma. Hos patienter med epilepsi eller andre beskadigelser af centralnervesystemet (f.eks. nedsat krampetærskel, tidligere anfald, nedsat cerebral blodgennemstrømning, forandringer i hjernestrukturen eller slagtilfælde), må ciprofloxacin kun anvendes efter nøje afvejning af fordelene i forhold til risikoen, da muligheden for bivirkninger, der stammer fra centralnervesystemet medfører øget risiko for disse patienter.

De uønskede virkninger opstår allerede efter første administration af ciprofloxacin. Depression eller psykoser fører i nogle tilfælde til selvbeskadigelse. Hvis sådanne reaktioner opstår, skal behandling med ciprofloxacin seponeres øjeblikkeligt, og den behandlende læge skal informeres.

Hjerte:

Da ciprofloxacin i meget sjældne tilfælde associeres med QT-forlængelse (se pkt. 4.8), skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med risiko for torsade de pointes-arytmier.

Børn og unge:

Som ved andre lægemidler i denne gruppe er det rapporteret, at ciprofloxacin forårsager ledsygdomme i de vægtbærende led hos ikke-udvoksede dyr. Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige med hensyn til anvendelse af ciprofloxacin hos børn og unge. Derfor bør Ciprofloxacin som hovedregel ikke bruges til børn. En undtagelse herfor er patienter med cystisk fibrose (se pkt. 4.1).

Mave-tarmkanalen:

I tilfælde af alvorlig og vedvarende diarré under eller efter behandling med ciprofloxacin eller anden fluorquinolon skal man være opmærksom på den mulige forekomst af pseudomembranøs colitis (livstruende med risiko for dødeligt udfald). I sådanne tilfælde skal behandling med ciprofloxacin straks indstilles, og en passende behandling påbegyndes. Antiperistaltika er kontraindiceret. Transaminase- eller alkalinefosfatasekoncentrationerne kan midlertidigt stige, eller der kan forekomme cholestatisk icterus især hos patienter med tidligere leverskade.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Hvis der er tegn på tendinitis (f.eks. smertefuld hævelse) skal administration af ciprofloxacin eller andre fluorquinoloner straks indstilles, og den berørte ekstremitet bør aflastes og en læge konsulteres. Særligt hos ældre patienter, der tidligere har fået systemisk behandling med glucokortikoider, er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af delvis eller total ruptur (sædvanligvis af achilles-senen). Ciprofloxacin kan forårsage en forværring af Myastenia gravis-symptomer. Man skal søge læge ved symptomer, der indikerer en forværring af Myastenia gravis.

Fotosensitivitet:

Ciprofloxacin og andre fluorquinoloner kan forårsage fotosensitivitet. Det tilrådes derfor at undgå langvarig eksponering for sollys eller ultraviolet lys under behandling med ciprofloxacin. Hvis dette

imidlertid ikke er muligt, bør patienten bruge en solcreme. Behandlingen skal indstilles, når fotosensitivitet forekommer.

Hypersensitivitet:

Hypersensitivitetsreaktioner og allergiske reaktioner forekom i nogle tilfælde efter den første administration af ciprofloxacin. Man skal straks søge læge, hvis disse reaktioner forekommer. Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner kan i meget sjældne tilfælde udvikle sig til livstruende shock, nogle gange selv efter den første administration af ciprofloxacin. I dette tilfælde skal behandling med ciprofloxacin indstilles, og der skal gives medicinsk behandling mod shock.

Lokal reaktion:

Der er rapporter om lokalreaktioner efter intravenøs administration af ciprofloxacin. Disse reaktioner forekommer hyppigere, når infusionstiden er 30 minutter eller derunder. De kan manifestere sig som lokale hudreaktioner, der hurtigt forsvinder efter infusionen er afsluttet.

Yderligere intravenøs administration er ikke kontraindiceret, medmindre der igen forekommer reaktioner, eller reaktionerne forværres.

Da ciprofloxacin har nogen aktivitet mod *Mycobacterium tuberculosis*, kan der forekomme falsk-negative kulturer, når prøverne tages under behandling med ciprofloxacin.

Ciprofloxacin Hikma indeholder 15,4 mmol (354 mg) natrium pr. 100 ml infusionsvæske, opløsning. Man skal være opmærksom på dette hos patienter, der er på kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Probenecid

Probenecid hæmmer nyreudskillelsen af ciprofloxacin, hvilket resulterer i en stigning af plasmakoncentrationen af ciprofloxacin.

CYP1A2

Ciprofloxacin hæmmer CYP1A2 og kan derfor forårsage øget serumkoncentration af samtidigt administrerede stoffer, der metaboliseres af dette enzym (f.eks. theophyllin, clozapin, tacrin, ropinirol, tizanidin). Patienter, som tager disse stoffer samtidigt med ciprofloxacin, bør derfor overvåges nøje for kliniske tegn på overdosis. Bestemmelse af serumkoncentrationer, især af theophyllin, og dosisjusteringer kan være nødvendigt. Interaktionen mellem theophyllin og ciprofloxacin er potentielt livstruende.

Andre derivater af xanthin

Forhøjede serumkoncentrationer af disse derivater af xanthin blev rapporteret ved samtidig administration af ciprofloxacin og kaffeин eller pentoxifyllin (oxpentifyllin).

Phenytoin

Samtidig administration af ciprofloxacin og phenytoin kan resultere i forhøjede eller reducerede serumniveauer af phenytoin, således at overvågning af medicinniveauer tilrådes.

Methotrexat

Renal tubulær transport af methotrexat kan hæmmes af konkomitant administration af ciprofloxacin og potentielt føre til forhøjede plasmaniveauer af methotrexat. Dette kan øge risikoen for methotrexat-associerede toksiske reaktioner. Patienter, som får behandling med methotrexat, bør derfor overvåges nøje, når konkomitant ciprofloxacin-behandling er indiceret.

Cyclosporin

Efter konkomitant administration af ciprofloxacin og cyclosporin er en forbigående stigning af serumkreatininkoncentrationen blevet observeret i enkeltstående tilfælde. Serumkreatininkoncentrationen skal derfor kontrolleres regelmæssigt (to gange om ugen) hos disse patienter.

Orale antikoagulanter (f.eks. warfarin)

I lighed med andre quinoloner kan ciprofloxacin forstærke virkningen af derivater af coumarin, herunder warfarin. I tilfælde af konkomitant administration af disse produkter, bør protrombintiden (PT) eller andre passende koagulationstest kontrolleres nøje. Hvis det er nødvendigt, bør den orale dosis af antikoagulant justeres efter behov.

Glibenclamid

Ved samtidig anvendelse kan ciprofloxacin i nogle tilfælde øge virkningen af glibenclamid (hypoglykæmi).

NSAID

Dyreforsøg har vist, at samtidig administration af meget høje doser af fluorquinoloner og visse NSAID'er (men ikke acetylsalicylsyre) kan fremkalde krampeanfald.

Mexiletin

Samtidig administration af ciprofloxacin og mexiletin kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer af mexiletin.

Præmedikation

Opiatpræmedikation (f.eks. papaveretum) eller opiatpræmedikation, der bruges med antikolinerg præmedikation (f.eks. atropin eller hyoscin), bør ikke anvendes sammen med ciprofloxacin, da serumniveauerne af ciprofloxacin reduceres. Det er påvist, at samtidig administration af ciprofloxacin og præmedikation af benzodiazepin-typen ikke påvirker ciprofloxacin-plasmaniveauer. Det anbefales at overvåge behandling med benzodiazepin meget nøje, da en nedsat clearance af diazepam med en forlænget halveringstid er observeret ved samtidig administration af ciprofloxacin og diazepam og i meget sjældne tilfælde med midazolam.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Ciprofloxacin Hikma er kontraindiceret under graviditet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af ciprofloxacin hos gravide kvinder. Der er ikke fundet evidens til dags dato om en øget risiko for medfødte anomalier eller andre uønskede bivirkninger efter brug af ciprofloxacin eller andre quinoloner i løbet af det første trimester. Teratogene virkninger er ikke blevet observeret i dyreforsøg. Hos unge dyr og prænatale dyr, der er blevet eksponeret for quinoloner, er der observeret virkninger på ikke-udvokset brusk (se pkt. 5.3). Da risikoen for mennesker er ukendt, må Ciprofloxacin Hikma ikke administreres under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning:

Ciprofloxacin udskilles i modermælken. På grund af risikoen for arthropati og anden potentiel alvorlig toksicitet hos spædbarnet, er ciprofloxacin kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ciprofloxacin Hikma påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Når der opstår uønskede virkninger på centralnervesystemet, f.eks. svimmelhed, er det forbudt at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Der er rapporteret bivirkninger hos 5-14 % af de patienter, som får ciprofloxacin. De hyppigste bivirkninger involverer mave-tarmkanalen og centralnervesystemet.

Følgende bivirkninger er blevet observeret:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til, $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til, $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10,000$ til, $< 1/1,000$)

Meget sjælden ($< 1/10,000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Infektioner og parasitære sygdomme:

Ikke almindelig: moniliasis

Blod og lymfesystem:

Ikke almindelig: eosinophili, leukopeni.

Sjælden: leukopeni (granulocytopeni), anæmi, leukocytosis, ændrede protrombinværdier, trombocytopeni, trombocytæmi (thrombocytose).

Meget sjælden: hæmolytisk anæmi, pancytopeni, agranulocytose.

Immunsystemet:

Sjælden: ødem (perifert, angio-, faciale), allergisk reaktion, lægemiddelfeber, anafylaktoid (anafylaktisk) reaktion.

Meget sjælden: lungeødem i tilfælde af shock (anafylaktisk, livstruende), kløende udslæt, serumsygdomslignende symptomer.

Metabolisme og ernæring:

Sjælden: hyperglykæmi.

Psykiske forstyrrelser:

Sjælden: angst, mareridt, depression, hallucinationer.

Meget sjælden: psykotiske reaktioner (der kan udvikle sig til selvbeskadigelse).

Nervesystemet:

Almindelig: smagsforstyrrelser (forsvinder normalt efter afslutning af behandlingen), svimmelhed, hovedpine, insomnia, agitation, konfusion.

Sjælden: tab af smagssans (nedsat smagsevne), paraesthesi (perifer paralgesi), tremor (rysten), convulsioner, migræne.

Meget sjælden: parosmi (nedsat lugtesans), anosmi (forsvinder normalt efter afbrydelse), grand mal-anfald, unormal (ustabil) gang, intrakraniell hypertension, ataksi, hyperesthesi, hypertoni.

Øjne:

Sjælden: synsforstyrrelser, diplopi, chromatopsi.

Øre og labyrint:

Sjælden: tinnitus, forbigående høretab (især høje frekvenser).

Hjerte:

Sjælden: takykardi.

I meget sjældne tilfælde er ventrikulære arytmier, forlænget QT-interval og torsades de pointes blevet rapporteret. Disse hændelser blev hovedsageligt observeret hos patienter med yderligere risiko for forlænget QTc.

Vaskulære sygdomme:

Ikke almindelig: (thrombo) flebitis.

Sjælden: synkope (besvimelse), vasodilatation (varmestress).

Meget sjælden: vasculitis (petechiae, hæmorrhagiske bullae, papula, skorpedannelse).

Luftveje, thorax og mediastinum:

Sjælden: dyspnø, laryngealt ødem.

Mave-tarmkanalen:

Almindelig: kvalme, diarré.

Ikke almindelig: opkastning, dyspepsi, flatulens, anorexi, mavesmerter.

Sjælden: pseudomembranøs colitis, moniliasis (oral).

Meget sjælden: moniliasis (gastro-intestinal), pankreatitis.

Lever og galdeveje:

Sjælden: icterus, cholestatisk icterus, levercelle nekrose.

Meget sjælden: hepatitis, levercelle nekrose (meget sjældent resulterende i livstruende leversvigt).

Hud og subkutane væv:

Almindelig: udslæt.

Ikke almindelig: pruritis, papillo-makulært udslæt, urticaria.

Sjælden: fotosensitivitet, erythema multiforme og erythema nodosum.

Meget sjælden: erythema nodosum, erythema multiforme (mindre), Stevens-Johnson syndrom, epidermal nekrolyse (Lyell Syndrom), petechia.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Ikke almindelig: arthralgi (ledsmerter).

Sjælden: myalgi (muskelsmerter), ledsygdom (hævede led).

Meget sjælden: tendinitis (især af achillessenen), delvise eller totale senerupturer (især af achillessenen), forværring af symptomerne på myastheni, muskelsmerter, seneskedehindebetændelse (tenosynovitis).

Nyrer og urinveje:

Sjælden: akut nyresvigt, nedsat nyrefunktion, vaginal moniliasis, hæmaturi, krystalluri, interstitial nefritis.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Ikke almindelig: asteni (almen følelse af mathed, træthed), reaktioner på injektionsstedet.

Sjælden: svedafsondring.

Undersøgelser:

Ikke almindelig: stigning i blodets kreatininniveauer, stigning i blodurea; unormale testresultater for leverfunktionen (øget SGOT og SGPT), bilirubinæmi og øget alkalinfosfatase.

Meget sjælden: forøgelse af amylase/lipaseniveauer.

Andet:

Ikke almindelig: lungeembolisme, dyspnø, lungeødem, epistaksis, hæmoptyse og hikke.

Meget sjælden: asteni, en forbigående nedsat nyrefunktion til forbigående nyresvigt, fotosensitivitet (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er set reversibel nyreskade ved akut og ekstrem overdosering. En overdosis på 12 g er blevet rapporteret at have ført til milde symptomer på toksicitet. Symptomer på overdosis kan inkludere svimmelhed, tremor, hovedpine, træthed, krampeanfald, hallucinationer, konfusion, maveonde, anomalier i lever og nyre, krystalluri, hæmaturi.

Patienten bør overvåges nøje og behandles symptomatisk med understøttende foranstaltninger.

Adækvat hydrering skal sikres. Ved hæmodialyse eller peritoneal dialyse elimineres kun en beskedne mængde ciprofloxacin (mindre end 10 %).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle quinoloner, ATC-kode: J01MA02

Virkning:

Ciprofloxacin har en hurtig bakteriedræbende virkning, både i vækstfasen og i hvilefasen. Under bakteriens vækstfase finder der en delvis oprulning og udfoldning af kromosomer sted. Enzymet DNA-gyrase spiller en essentiel rolle i denne proces. Ciprofloxacin hæmmer DNA-gyrase, hvilket resulterer i inhibition af DNA-syntese.

Ciprofloxacin er effektivt *in vitro* mod en lang række Gram-negative aerobe bakterier, inklusiv *P. aeruginosa*. Det er også effektivt mod Gram-positive organismer, som f.eks. staphylokokker og streptokokker. Anaerobier er generelt mindre følsomme.

Resistensmekanisme:

Resistens mod ciprofloxacin udvikles i stadier gennem genome mutationer (multiple-trin typen). Overførbare plasmid-medieret quinolonresistens associeret med qnr er blevet påvist i quinolon-resistente kliniske stammer af *E.coli* og *Klebsiella spp.* Som et resultat af denne handlingsmekanisme udviser ciprofloxacin ikke krydsresistens med andre vigtige, kemisk forskellige grupper af stoffer, som f.eks. beta-laktam antibiotika, aminoglycosider, tetracycliner, makrolider og polypeptider, sulfonamider, trimethoprim og nitrofurantoin.

Krydsresistens er blevet observeret inden for klassen af quinoloner. Udvikling af resistens mod ciprofloxacin og andre fluorquinoloner er blevet observeret ved staphylokokker, især methicillin-resistent *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E.coli* og *E. faecalis* (se følsomhedstabellen).

Særligt patienter, der gennemgår langtidsbehandling (f.eks. ved cystisk fibrose, osteomyelitis), eller patienter, som er ekstremt modtagelige for infektioner (f.eks. ved selektiv profylakse hos visse grupper af neutropene patienter, kunstig vejtrækning) viser den højeste risiko. Procentdelen af resistente stammer kan have stor lokal variation. Det anbefales derfor at undersøge resistens-forhold regelmæssigt.

Break points:

I henhold til EUCAST er følgende break points for aerobe bakterier blevet defineret for ciprofloxacin:

- *Enterobacteriaceae*: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ for følsomme, $> 1 \mu\text{g/ml}$ for resistente;
- *Pseudomonas spp.* $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ for følsomme, $> 1 \mu\text{g/ml}$ for resistente;
- *Acinetobacter spp.* $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ for følsomme, $> 1 \mu\text{g/ml}$ for resistente;
- *S. pneumonia* $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ for følsomme, $> 2 \mu\text{g/ml}$ for resistente;
- *Staphylococcus spp.* $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ for følsomme, $> 1 \mu\text{g/ml}$ for resistente;
- *H. influenza* og *M. catarrhalis* $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ for følsomme, $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ for resistente.

Break points ikke relateret til arter er $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ for følsomme og $> 1 \mu\text{g/ml}$ for resistente organismer.

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for visse arter og indhentning af lokale oplysninger om resistens er derfor vigtigt, især ved behandling af alvorlige infektioner. Der kan søges ekspertrådgivning efter behov, når den lokale resistensprævalens er således, at nyttigheden af midlet i mindst nogle typer infektioner er tvivlsom.

Almindeligt følsomme arter
Gram-negative aerobe arter
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus spp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>

Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem
Gram-positive aerobere
<i>Koagulase-negative Staphylococcus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
MRSA*
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin følsomme)
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> PEN-R
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negative aerobere
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter</i> spp. Amp-C producerende
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherente resistente organismer
Gram-positive aerobere
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Gram-negative aerobere
<i>E. coli</i> multi-resistent
<i>Providencia</i> spp.

* MRSA er højst sandsynlig resistent over for ciprofloxacin, og ciprofloxacin bør ikke anvendes til at behandle formodede eller kendte MRSA infektioner, medmindre organismen vides at være følsom.

Forkortelser:

ESBL: Extended Spectrum Beta-lactamases

MRSA: Methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Ciprofloxacin absorberes hurtigt og effektivt efter oral administration. Maksimal plasmakonzentration nås 0,5 - 2 timer efter indtagelse af 50 - 1000 mg p.o. og varierer fra 0,3 - 5,9 mg/l. Der er en lineær korrelation mellem dosis på den ene side og plasmakonzentration og AUC på den anden.

Biotilgængeligheden for ciprofloxacin efter oral administration er mellem 70 % og 85 %.

Biotilgængeligheden er lavere, hvis antacider, som indeholder aluminium og/eller magnesiumhydroxid og calcium og jernsalte, anvendes konkomitant.

Der sker ingen akkumulering ved gentagen administration (to gange dagligt). Tolv timer efter intravenøs administration af 200 mg er plasmakonzentrationen stadig højere end MIC-værdierne for størstedelen af de klinisk relevante patogener (ca. 0,1 µg/ml).

Distribution:

I steady-state-forhold er ciprofloxacin's tilsyneladende fordelingsvolumen mellem 1,7 og 2,7 l/kg. Dette relativt høje fordelingsvolumen indikerer en effektiv vævs- og væskepenetration. Dette gælder for galde, nyre, galdeblære og levervæv.

Koncentrationerne i lungevæv, gynækologisk væv og prostatavæv og væske var også signifikant højere end serumkoncentrationen.

Koncentrationen af ciprofloxacin i vabelvæske, lymfевæske, næsesekret, peritonealvæske, spyt og fedtvæv er ca. halvdelen af serumkoncentrationen. Koncentrationen af ciprofloxacin i sputum består af 50-70 % af serumkoncentrationen.

Dyreforsøg har vist, at ciprofloxacin passerer placenta og udskilles i modermælk.

Ciprofloxacins plasmaprotein-binding ligger mellem 16 % og 28 % og er ikke afhængig af koncentrationen og pH (bestemmes ved hjælp af ultrafiltration).

Biotransformation:

Ciprofloxacin udskilles hovedsageligt i uændret form. En del af det omdannes til desethylen-, sulfo-, oxo- og formylciprofloxacin. Alle metabolitter er aktive, men i en mindre grad end ciprofloxacin.

Elimination:

Efter oral administration udskilles 70 % ciprofloxacin uændret, og efter intravenøs administration ca. 77 %. Efter oral administration udskilles 45 % uændret i urinen og 25 % i afføringen. Efter intravenøs administration udskilles 62 % uændret i urinen og 15 % i afføringen. Efter oral administration udskilles 19 % og efter intravenøs administration udskilles 12 % af ciprofloxacin i urinen og i afføringen i form af metabolitter. Efter oral administration angiver et større antal metabolitter nogen grad af first-pass-metabolisme, hvilket hovedsageligt danner sulfociprofloxacin.

Den totale clearance af ciprofloxacin i kroppen er afhængig af dosen og er uændret i tilfælde af flere administrationer. Den renale clearance udgør 60 %-70 % af den samlede clearance i kroppen og er ca. 3 gange højere end kreatininclearance. Den renale clearance sker gennem glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion.

Eliminationshalveringstiden for ciprofloxacin efter enkelt eller multipel oral dosering er mellem 3,4 og 6,9 timer. Efter enkelt og multipel intravenøs dosering er eliminationshalveringstiden mellem 3 og 4,6 timer.

Karakteristika hos patienter:

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan eliminationshalveringstiden forlænges med en faktor på 2.

Eliminationshalveringstiden for ciprofloxacin ændres ikke med alder.

De farmakokinetiske egenskaber for ciprofloxacin hos børn med cystisk fibrose er forskellig fra egenskaberne hos børn uden cystisk fibrose, og doseringsanbefalingerne gælder kun for børn med cystisk fibrose. Oral administration af 20 mg/kg to gange dagligt til børn med cystisk fibrose giver en eksponering, der kan sammenlignes med eksponeringen hos voksne efter en oral dosis på 750 mg to gange dagligt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Som ved andre gyrase-inhibitorer kan ciprofloxacin fremkalde ledskader hos unge dyr i vækstfasen. Ciprofloxacin er potentielt neurotoksisk og forårsager reversible defekter i testis i tilfælde af højere dosering. Ciprofloxacins mutagenicitet er ikke indikeret i mutagenicitetsundersøgelser. Som en række quinoloner er ciprofloxacin imidlertid fototoksisk hos dyr ved eksponeringsværdier, der er relevante for mennesker. Ciprofloxacins fototoksiske, fotomutagene og fotocarcinogene potentiale kan sammenlignes med andre gyrase-inhibitorer. Andre prækliniske virkninger sås kun ved eksponeringer, som på tilstrækkelig vis overstiger den maksimale eksponering hos mennesker, således at der på baggrund af dyredata kan ses bort fra bekymringer vedr. sikkerhed hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mælkesyre (E 270)

Natriumchlorid
Saltsyre (E 507) til justering af pH
Vand til injektioner

6.2 Uforligneligheder

Ciprofloxacin Hikma kan ikke blandes med opløsninger, der ikke er stabile ved en pH på ca. 4. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton, indtil anvendelsen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas af type 1 med chlorbutylgummiprop og aluminum flip-off-hætte.
Pakningsstørrelser: 1, 5 10 eller 20 hætteglas.

6.6 Regler for destruktion

Brug kun klare opløsninger og ubeskadigede beholdere.
Kun til engangsbrug. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf og hætteglas bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.
Skal bruges umiddelbart efter åbning af hætteglasset.

Ciprofloxacin Hikma er kompatibelt med fysiologisk natriumchloridopløsning, Ringers opløsning, Ringers laktat-opløsning, 50 mg/ml (5 %) eller 100 mg/ml (10 %) glukoseopløsning og 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning med 2,25 mg/ml (0,225 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridopløsning og 10 % fruktoseopløsning. Kompatibilitet med disse opløsninger er bevist i ciprofloxacin-koncentrationer på 1 mg/ml. Kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet er blevet påvist umiddelbart efter fortynding, efter 24 timer ved 2-8 °C og efter 24 timer ved stuetemperatur. Medmindre kompatibilitet bevises, bør infusionsvæsken altid administreres separat.
Den rekonstituerede opløsning bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Den rekonstituerede opløsning er klar.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tlf.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
e-mail: geral@hikma.pt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, infusionsvæske, opløsning
[Udfyldes nationalt]
ciprofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder: Ciprofloxacin laktat, der svarer til 2 mg ciprofloxacin.
Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 200 mg ciprofloxacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mælkesyre (E270), natriumchlorid, saltsyre (E507) og vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Læs vedlagte indlægsseddel.

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/YYYY}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning indtil brug for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Eventuel uanvendt opløsning og hætteglasset skal bortskaffes på en hensigtsmæssig måde i overensstemmelse med lokale retningslinier.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Hikma Farmaceutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tlf.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
geral@hikma.pt

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch nr. {xxxxxx}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift.

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, infusionsvæske, opløsning
[Udfyldes nationalt]
ciprofloxacin
Intravenøs brug

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/YYYY}

4. BATCHNUMMER

Batch nr. {xxxxxx}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

Præsentation af 200 mg/100 ml: 100 ml

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, infusionsvæske, opløsning [Udfyldes nationalt]

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne medicin til dig personligt. Lad derfor være med at give den til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Ciprofloxacin Hikmas virkning, og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ciprofloxacin Hikma
3. Sådan skal du bruge Ciprofloxacin Hikma
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du Ciprofloxacin Hikma
6. Yderligere oplysninger

1. CIPROFLOXACIN HIKMAS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Ciprofloxacin Hikma er et antibiotikum.

Ciprofloxacin Hikma bruges til behandling af alvorlige og/eller livstruende infektioner forårsaget af ciprofloxacin-følsomme mikroorganismer. Følgende infektioner kan behandles intravenøst (gennem blodet) med Ciprofloxacin Hikma:

- komplicerede urinvejsinfektioner
- visse infektioner i de nedre luftveje, herunder lungebetændelse
- komplicerede infektioner i huden og bløddelene
- knogleinfektioner

Børn og unge

Ciprofloxacin Hikma kan også bruges til behandling af nogle særlige, akutte infektioner i de nedre luftveje. Det drejer sig om infektioner, der er forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*-bakterier hos børn og unge mellem 5-17 år med cystisk fibrose (også kaldet *mucoviscidosis*). Cystisk fibrose er en arvelig sygdom i visse kirtler. Sygdommen påvirker lungerne, svedkirtlerne og fordøjelsessystemet og giver kroniske åndedræts- og fordøjelsesproblemer.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE CIPROFLAXACIN HIKMA

Brug **IKKE** Ciprofloxacin Hikma:

- hvis du er overfølsom (*allergisk*) over for ciprofloxacin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ciprofloxacin Hikma eller anden medicin af quinolontypen
- til børn under 5 år
- til børn og unge i voksenalderen, bortset fra til behandling af akutte infektioner i de nedre luftveje forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*-bakterier hos børn og unge i alderen 5-17 år med cystisk fibrose
- hvis du har tidligere tendon-lidelse i forbindelse med indgivelse af fluorquinolone
- hvis du er gravid eller ønsker at blive gravid
- hvis du ammer
- hvis Ciprofloxacin Hikma og tizanidin (bruges til at behandle muskelkramper) gives samtidigt.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Ciprofloxacin Hikma

Du bør underrette din læge, hvis en af nedennævnte forholdsregler eller advarsler er eller var gældende for dig.

Inden behandling med Ciprofloxacin Hikma – hvis du har eller har haft en af følgende sygdomme:

- konvulsioner (krampeanfald), epilepsi eller anden hjernesygdom, f.eks. nedsat blodomløb i hjernen, slagtilfælde eller øget følsomhed over for krampeanfald, da nogle af ciprofloxacin's mulige bivirkninger kan skade hjernen.
- livstruende øget hjerterefrekvens (torsade de pointes). Tal med din læge, hvis du har denne sygdom.
- myastenia gravis (en særlig type muskelsvaghed). Ciprofloxacin kan forværre symptomerne på denne sygdom. Du bør derfor tale med din læge, hvis der er tegn på forværring af myastenia gravis.
- tidligere leversvigt. Du skal straks tale med din læge, hvis der opstår symptomer, som f.eks. hvis huden eller det hvide i øjnene bliver gullig.
- betydelig nyresvigt. Din læge vil omhyggeligt kontrollere din nyrefunktion.
- glucose-6-phosphat-dehydrogenase-defekt (arvelig sygdom i de røde blodlegemer på grundlag af en defekt i et enzym). Du bør tale med din læge, hvis du selv eller nogen i din familie har denne sygdom. Der kan forekomme en omfattende ødelæggelse af de røde blodlegemer (hæmolytiske reaktioner), hvilket forårsager blodmangel. En følelse af træthed og uoplagthed, og i svære tilfælde, åndenød og bleghed er tegn på blodmangel.

Under eller efter behandling – hvis nogle af følgende tilstande opstår:

- en følelse af depression eller forvirring efter indgivelse af Ciprofloxacin Hikma. I dette tilfælde bør du straks tale med din læge.
- midlertidige smerter og hævelse af senerne, især af achilles-senen. Denne medicin kan give disse bivirkninger, især hvis du er ældre eller tager medicin af den såkaldte steroider-gruppe, f.eks. hydrocortison. Hvis du får disse symptomer, skal du straks tale med din læge og hvile det pågældende ben.
- svær og vedblivende diarré under behandlingen, muligvis med blod og slim. I dette tilfælde bør du straks tale med din læge, da du kan have en alvorlig betændelse af tyktarmen (pseudo membranøs colitis). Denne tilstand er livstruende og kan medføre døden.
- øget hudfølsomhed over for sollys eller ultraviolet lys. Du bør undgå langvarig udsættelse for stærkt sollys, sollamper eller andre ultraviolette strålingskilder.
- hvis udsættelse for sollys eller ultraviolet lys er uundgåeligt, bør du bruge solcreme for at beskytte dig selv. Hvis der alligevel opstår problemer, som f.eks. feber, udslæt, kløe, små røde pletter på huden, skal du tale med din læge, da behandlingen muligvis bør indstilles.
- allergiske reaktioner efter den første indgivelse af medicinen. I dette tilfælde bør du straks søge læge. Følgende er tegn på allergiske reaktioner: et skarpt fald i blodtrykket, bleghed, rastløshed, svag/hurtig puls, klam hud, svimmelhed. Disse allergiske reaktioner kan i meget sjældne tilfælde føre til livstruende chock.
- lokalreaktioner efter indgivelse af medicinen. Disse reaktioner kan især forekomme, når infusionstiden er 30 minutter eller derunder. Det kan være i form af lokale hudreaktioner, f.eks. rødmen af huden, irritation eller smerter, der sædvanligvis forsvinder hurtigt efter ophør af infusionen. Hvis disse reaktioner vender tilbage eller forværres i løbet af den efterfølgende infusion, bør der ikke indgives flere infusioner.
- krystaluri (krystaller i urinen med ubehag ved vandladning). I dette tilfælde skal du søge læge, da din urin skal testes. Du skal også drikke tilstrækkeligt med væske (ca. 1,5 – 2 liter dagligt).
- Mycobacterium tuberculosis-test. Du bedes underrette din læge, når du behandles med Ciprofloxacin Hikma, da resultatet af denne test kan være falsk.

Brug af anden medicin

Der skal udvises særlig forsigtighed, hvis Ciprofloxacin Hikma gives samtidig med noget af følgende medicin:

- theophyllin (bruges til behandling af astma), clozapin (bruges til behandling af schizofreni), tacrine (bruges til behandling af symptomer på Alzheimers sygdom), ropinirol (bruges til behandling af Parkinsons sygdom) og tizanidin (bruges til behandling af muskelkrampe). Du vil blive overvåget for tegn på overdosis, hvis du tager et af disse lægemidler, samtidig med du får ciprofloxacin. Ovenstående stoffer omdannes af et specifikt enzym (CYP1A2). Ciprofloxacin hæmmer dette enzym. Mængden af disse andre lægemidler kan derfor stige i blodet.
- visse antiinflammatoriske midler (f.eks. ibuprofen, naproxen, men ikke acetylsalicylsyre), hvis ciprofloxacin gives i meget høje doser. Det kan forårsage epileptiske krampeanfald.
- cyclosporin (bruges til at forebygge udstødesreaktioner efter organtransplantater). I dette tilfælde skal nyrefunktionen overvåges hyppigt (to gange ugentlig).
- orale antikoagulantia (bruges til at forhindre blodet i at koagulere, f.eks. warfarin). Dette kan føre til en forlængelse af blødningstiden. Man skal derfor kontrollere blødningstiden nøje.
- glibenclamid (bruges til behandling af diabetes). Dette middel kan øge virkningen af glibenclamid (for lavt blodsukkerniveau).
- probenecid (bruges til behandling af podagra (urinsyreigt)). Niveauet af ciprofloxacin i blodet kan øges.
- phenytoin (bruges til behandling af epilepsi). Denne medicins niveau i blodet kan øges eller reduceres.
- kaffein (stimulerende middel), pentoxifyllin (bruges til behandling af kredsløbsslidelser i ben eller arme) and metexilin (bruges til behandling af uregelmæssigt hjerteslag). Disse lægemidlers niveau i blodet kan ligeledes øges.
- methotrexat (bruges til at behandle cancer eller undertrykke immunsystemet). Din læge vil holde øje med eventuelle tegn på methotrexat overdosis.
- Ciprofloxacin kan hæmme udskillelsen af methotrexat i nyren, hvilket forårsager et øget niveau af methotrexat i blodet.
- Præmedicinering (bruges, før der gives narkosemiddel): det anbefales, at præmedicinering med opiat, (f.eks. papaveretum) eller præmedicinering med opiat sammen med anticholiner præmedicinering (f.eks. atropin eller hyoscin) ikke bruges samtidigt med ciprofloxacin, da serumniveauet af ciprofloxacin reduceres. Det er blevet påvist, at samtidig indgivelse af ciprofloxacin og benzodiazepin ikke påvirker ciprofloxacins plasmaniveauer. Da nedsat udskillelse (clearance) af diazepam med en forlænget halveringstid er blevet rapporteret under samtidig indgivelse af ciprofloxacin og diazepam, og i meget sjældne tilfælde med midazolam, tilrådes det at overvåge behandling med benzodiazepin meget nøje.

Hvis en af ovennævnte situationer gælder for dig, kan din læge beslutte at ordinere et andet lægemiddel eller at justere dosis af Ciprofloxacin Hikma eller den anden medicin.

Det kan aldrig tilrådes at bruge flere former for medicin samtidigt uden at tale med lægen om det først.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Ciprofloxacin Hikma under graviditet. Du bør tale med lægen, hvis du er gravid eller ønsker at blive gravid.

Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.

Ciprofloxacin udskilles i modermælken. Du må ikke amme dit barn under behandling med ciprofloxacin, pga. risikoen for misdannelse af ledbrusken og andre skadelige virkninger på det ammende spædbarn. Du bør tale med din læge, hvis du ammer dit barn.

Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ciprofloxacin kan nedsætte din opmærksomhed. Du må hverken køre bil, motorcykel eller cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, der kræver din fulde koncentration, hvis du er svimmel.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Ciprofloxacin Hikma

Hvis du er på en natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage højde for, at 100 ml Ciprofloxacin Hikma indeholder 15,4 mmol (svarende til 354 mg) natrium.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE CIPROFLOXACIN HIKMA

Dosering

Ciprofloxacin Hikma doseringen er baseret på infektionens sværhedsgrad og type, patogenet/patogenernes følsomhed, din alder, vægt og nyrefunktion.

Den sædvanlige dosis til voksne er 200-400 mg ciprofloxacin to gange dagligt.

I tilfælde med meget alvorlige infektioner kan dosis øges til en maksimal daglig dosis på 1200 mg (400 mg tre gange dagligt).

Børn og unge

Til behandling af akutte lungebetændelser forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*-bakterier hos børn og unge (5-17 år) med cystisk fibrose gives 15 mg ciprofloxacin per kg legemsvægt to gange dagligt eller 10 mg ciprofloxacin per kg legemsvægt tre gange dagligt (maksimalt 1200 mg dagligt).

Justering af dosis

Hvis du er over 65 år, kan din læge ordinere en dosis baseret på din nyrefunktion og sygdommens sværhedsgrad.

Du bør underrette din læge, hvis du har nyreproblemer. Lægen kan finde det nødvendigt at justere din dosis pga. En nedsat nyrefunktion.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Ciprofloxacin Hikma bør indgives gennem en kortvarig intravenøs infusion (infusion i en vene) i løbet af 30 til 60 minutter.

Varighed af behandlingen

Varigheden af behandling med Ciprofloxacin Hikma er baseret på infektionens sværhedsgrad, behandlingens virkning og den sygdomsfremkaldende følsomhed.

Behandlingen bør fortsætte i mindst tre dage, når tegnene på infektion er forsvundet.

Behandlingen af akutte lungebetændelser hos børn og unge med cystisk fibrose vil vare 10-14 dage.

4. BIVIRKNINGER

Ciprofloxacin Hikma kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ca. 5-14 % af de patienter, der får ciprofloxacin, får bivirkninger.

Bivirkningerne påvirker oftest maven og tarmene, nervesystemet og huden og bindevævet.

Du finder nærmere oplysninger om nogle af disse bivirkninger i afsnit 2: 'Vær ekstra forsigtig med at bruge Ciprofloxacin Hikma- Under eller efter behandling'.

Følgende definitioner er anvendt ved beskrivelsen af bivirkninger:

<u>Meget almindelig</u>	Hos mere end 1 ud af 10 patienter
<u>Almindelig</u>	Hos færre end 1 ud af 10, men flere end 1 ud af 100 patienter
<u>Ikke almindelig</u>	Hos færre end 1 ud af 100, men flere end 1 ud af 1000 patienter
<u>Sjælden</u>	Hos færre end 1 ud af 1000, men flere end 1 ud af 10 000 patienter
<u>Meget sjælden</u>	Hos færre end 1 ud af 10 000 behandlede patienter, inklusive isolerede tilfælde

Almindelig:

- forstyrret smagsevne (afhjælpes sædvanligvis ved behandlingens ophør), svimmelhed, hovedpine, søvnforstyrrelse (søvnløshed), rastløshed (agitation), forvirring
- kvalme, diarré
- udslæt

Ikke almindelig:

- svampeinfektion (moniliasis)
- stigning i eosinofile celler (eosinophilia), reduktion af hvide blodlegemer (leukopeni), der øger risikoen for infektioner
- betændelse i en vene i forbindelse med en blodprop (thromboflebitis); venen føles ofte som en øm hård tråd dækket med rød hud
- opkastning, fordøjelsesproblemer, luft i maven, manglende appetit, mavesmerter
- kløen (pruritus), pletformet udslæt (maculopapular udslæt), nældefeber (urticaria)
- ledsmerter (arthralgi)
- generel følelse af mathed, træthed (astheni), irritation eller smerte på injektionsstedet
- stigning i kreatinin- eller ureaniveauet i blodet, unormale testresultater for leverfunktionen, galdepigment i blodet (bilirubinæmi) og øget niveau af et specifikt enzym i blodet (alkalinfosfatase)
- lungeembolisme, besværet vejtrækning (dyspnø), lungeødem, næseblødning (epistaxis), ophostning af blod (hæmoptyse) og hikke.

Sjælden:

- reduktion af røde blodlegemer (anæmi), stigning af hvide blodlegemer (leukocytose), ændring af protrombinværdier (koagulationsfaktor), reduktion af blodtrombocytter (trombocytopeni) med blå mærker og tendens til blødning, stigning i blodtrombocytter (trombocytose)
- hævelse af ekstremiteter og ansigt (perifert ødem, ansigtsødem), pludselig hævelse af ansigtet eller halsen med vejtrækningsbesvær og/eller kløen og udslæt, ofte i form af en allergisk reaktion (angioneurotisk ødem), allergiske reaktioner, feber på grund af indgivelse af medicinen, alvorlig allergisk reaktion, der forårsager vejtrækningsbesvær eller svimmelhed (anafylaktisk reaktion)
- øget blodsukterniveau (hyperglykæmi)
- angst, mareridt, alvorlig depression, ser ting eller hører stemmer, der ikke eksisterer (hallucinationer)
- reduceret smag, ændret følelse (paraesthesi), rysten (tremor), kramper/konvulsioner (krampeanfald), kraftig hovedpine (migræne)
- ændret syn, f.eks. dobbeltsyn (diplopi) og ser alle genstande i en vis farve (kromatopsi)
- ringen i øret (tinnitus), forbigående høretab (især høje frekvenser)
- øget hjerterefrekvens (takykardi)
- besvimelse (synkope), udvidelse af blodkar (vasodilatation)
- stakåndethed (dyspnø), hævelse af strubehovedet (larynx) med vejtrækningsbesvær (larynx ødem)
- svær og vedblivende diarré, muligvis med blod og slim, på grund af en alvorlig betændelse af tyktarmene (pseudo membranøs colitis), svampeinfektion i munden (oral moniliasis)
- gulning af huden og det hvide i øjnene (icterus), icterus på grund af en tilstand, hvor galden ikke kan flyde normalt fra leveren (kolestatisk icterus), levercellenekrose
- øget følsomhed over for lys (fotosensitivitet), erythema multiforme (rødmen i huden) og erythema nodosum (knuderosen)
- muskelsmerter (myalgi), ledsygdom (hævede led)
- akut nyresvigt, unormal nyrefunktion, vaginalsekret på grund af en svampeinfektion (vaginal moniliasis), blod i urinen (hæmaturi), krystaller i urinen med ubehag ved vandladning (krystalluri), nyreinfektion med blod i urinen, feber og smerter i siden (interstitial nefritis)
- svedafsondring

Meget sjælden:

- reduktion af røde blodlegemer på grund af omfattende ødelæggelse af disse legemer (hæmolytisk anæmi) svær reduktion af blodlegemer (pancytopeni), svær reduktion af hvide

- blodlegemer karakteriseret af pludselig høj feber, meget ondt i halsen og sår i munden (agranulocytose)
- en livstruende tilstand karakteriseret af et pludseligt fald i blodtrykket, blegthed, rastløshed, svag/hurtig puls, klam hud, svimmelhed som et resultat af alvorlig allergi over for medicinen (anafylaktisk shock), kløende udslæt, feber, hævede led, muskelsmerter, udslæt (symptomer der ligner dem, der opstår i en sygdom kaldet serumsygdom)
 - forstyrret kontrol af egen adfærd og handlinger (psykotiske reaktioner, der kan udvikle sig til selvbeskadigelse)
 - lugtforstyrrelser (parosmi), tab af lugtesans (anosmi, lugtesansen vender sædvanligvis tilbage efter ophør af behandlingen) kramper (grand mal krampeanfald), unormal (ustabil) gang, øget tryk i hovedet (intrakraniell hypertension), tab af koordinationsevne (ataksi), øget følsomhed over for stimulation (hyperæstesi), stivhed (hypertoni)
 - uregelmæssigt hjerteslag (ventrikulær arytmi), unormalt elektrokardiogram, livstruende øget hjerterefrekvens (torsade de pointes). Disse bivirkninger forekommer hovedsageligt hos patienter med risiko for visse hjertelidelser.
 - betændelse af blodkar (vasculitis) karakteriseret af: små pletter forårsaget af blødning i huden (petechiae), blodige vabler (hæmorrhagiske bullae), hudknuder (papula), skorpedannelse (dødt væv, der skaller af sund hud)
 - svampeinfektion i mave-tarmsystemet (gastrointestinal moniliasis), betændelse i pankreas (pankreatitis)
 - leverbetændelse (hepatitis), ødelæggelse af levervæv (levercellenekrose, der meget sjældent resulterer i livstruende leversvigt)
 - udslæt med røde (fugtige) uregelmæssige pletter (erythema (exsudativum) multiforme), blårøde ømme hævelser i huden (erythema nodosum), alvorlig tilstand med (høj) feber, røde pletter på huden, ledsmerter og/eller øjenbetændelse (Stevens-Johnson syndrom), alvorlig tilstand med feber og vabler på huden/hudafskalning (Lyell syndrom), lille lillarød plet (petechia)
 - senebetændelser (tendinitis, især af Achilles-senen), delvis eller total seneruptur (især af Achilles-senen) forværring af symptomerne på myasthenia gravis (en særlig type muskelsvækkelse), muskelsmerter, seneskedehindebetændelse (tenosynovitis)
 - øget niveau af amylase i blodet (et enzym, der nedbryder stivelse) og lipase (et enzym, der nedbryder fedtstoffer)
 - kraftsløshed (asteni), en forbigående nedsat nyrefunktion til forbigående nyresvigt, lysfølsomhed.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU CIPROFLOXACIN HIKMA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ciprofloxacin Hikma efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "Exp". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

- Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
- Opbevares i den originale yderpakning indtil brug for at beskytte mod lys.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Ciprofloxacin Hikma indeholder

Aktivt stof: ciprofloxacin-laktat.

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 200 mg ciprofloxacin.

Øvrige indholdsstoffer: mælkesyre (E270), natriumchlorid, saltsyre (E507) til justering af pH-værdi og vand til injektioner.

Ciprofloxacin Hikmas udseende og pakningsstørrelse

Ciprofloxacin Hikma er en steril, klar og farveløs til let gullig opløsning til infusion. Opløsningen er i en type I, klar, farveløs hætteglas, der indeholder 100 ml opløsning.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tlf.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
geral@hikma.pt

Yderligere oplysninger om denne medicin fås ved indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Infusionslösung

Tyskland – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Lösung zur Intravenösen Anwendung

Irland – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion

Italien – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione Endovenosa

Storbritannien – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion

Nederlandene – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/YYYY}.

Følgende oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale:

Brug kun klare opløsninger og ubeskadigede beholdere. Skal bruges straks efter åbning af hætteglasset. Kun til engangsbrug.

Al uanvendt opløsning samt hætteglasset skal bortskaffes på hensigtsmæssig vis i overensstemmelse med lokale retningslinier.

Ciprofloxacin Hikma er kompatibelt med isotonisk natriumchloridopløsning, Ringers opløsning, Ringers laktat-opløsning, 50 mg/ml (5 %) eller 100 mg/ml (10 %) glukoseopløsning og 50 mg/ml (5 %) glukoseopløsning med 2,25 mg/ml (0,225 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumchloridopløsning og 10 % fruktoseopløsning. Kompatibilitet med disse opløsninger er blevet bevist i ciprofloxacin-koncentrationer på 1 mg/ml. Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelsen er blevet påvist umiddelbart efter fortynding, efter 24 timer ved 2-8 °C og efter 24 timer ved stuetemperatur. Medmindre kompatibilitet er bevist, skal infusionsvæsken altid indgives separat. Den fortyndede opløsning bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden indgivelse. Den fortyndede opløsning skal være klar.