

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (Koncentration)</u>
Storbritannien	Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Denmark		Ciprofloxacin	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs	50 ml, 100 ml og 200 ml.
Danmark		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK- 4000 Roskilde Danmark	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs	50 ml, 100 ml og 200 ml.
Finland		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danmark	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs	50 ml, 100 ml og 200 ml.
Norge		Nycomed Pharma AS Drammensveien 852 NO-1372 Asker Norge	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs	50 ml, 100 ml og 200 ml.
Sverige		Nycomed AB Tegeluddvägen 17-21 S-102 53 Stockholm Sverige	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning	Intravenøs	50 ml, 100 ml og 200 ml.

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET SOM ER FORELAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

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

Ciprofloxacin er et quinolon, der er effektivt *in vitro* mod en lang række gramnegative aerobe bakterier og visse grampositive organismer. Ciprofloxacin har en hurtigt indsættende baktericid virkning, der skyldes hæmning af dna-gyrase og deraf følgende hæmning af dna-syntesen. Efter oral indgift absorberes Ciprofloxacin hurtigt og effektivt. Sammenhængen mellem dosis og plasmakonzentration er lineær.

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.

Under indbringelsesproceduren blev ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at forelægge:

1. Kliniske data og en gennemgang af benefit/risk-forholdet for den ansøgte dosering ved urinvejsinfektioner. Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle redegøre for sikkerheden og virkningen af dels doseringen 100 mg to gange dagligt (bid), dels 200-400 mg to gange dagligt. I denne forbindelse skulle ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen redegøre for data vedrørende komplicerede og ukomplicerede øvre og nedre urinvejsinfektioner.
2. Kliniske data og redegørelse for benefit/risk-forholdet for den maksimale daglige dosis til voksne, dvs. hvorvidt denne bør være 400 mg to gange dagligt eller 400 mg tre gange dagligt.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde ikke kliniske data til besvarelse af spørgsmålene 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)).

Til støtte for den anbefalede dosering på 200-400 mg ciprofloxacin to gange dagligt til behandling af komplicerede urinvejsinfektioner forelagde ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen en større mængde videnskabelig dokumentation. Virkningen og sikkerheden af ciprofloxacin er dokumenteret ved en lang række publicerede undersøgelser, hvor der til behandling af urinvejsinfektioner er anvendt en dosering på 200-400 mg i.v. to gange dagligt og den tilsvarende dosering på 250-500 mg oralt to gange dagligt. Videre litteraturundersøgelser viste, at kun et mindretal af de publicerede kilder nævner anvendelsen af ciprofloxacin 100 mg i.v. to gange dagligt, f.eks. angiver Martindale, at den sædvanlige i.v. dosering til voksne er 100-400 mg to gange dagligt, men denne dosisangivelse er ikke specielt knyttet til behandling af urinvejsinfektioner. Der blev ikke beskrevet nogen kliniske undersøgelser, hvor der er anvendt 100 mg i.v. to gange dagligt til komplicerede urinvejsinfektioner.

Praksis ved behandling af urinvejsinfektioner med ciprofloxacin har udviklet sig og har undergået ændringer siden den oprindelige godkendelse i 1987. Den ansøgte dosering på 200-400 mg ciprofloxacin to gange dagligt er både på linje med aktuel behandlingspraksis og underbygget i den forelagte publicerede litteratur fra midten af 1990'erne til dato.

Endvidere er dosisafhængig klinisk respons af fluorquinoloner ved behandling af komplicerede urinvejsinfektioner påvist af Frankenschmidt et al. (1) i en klinisk undersøgelse. I de farmakodynamiske undersøgelser udviser ciprofloxacin en koncentrationsafhængig baktericid virkning i lighed med de andre fluorquinoloner. Virkningen afhænger således af, hvor stor en del af AUC, der ligger over MIC, og det er derfor vigtigt at nå op på en betydelig koncentration i det væv, hvor de pågældende patogener befinder sig. Den antimikrobielle aktivitet af fluorquinoloner i urin kan

nedsættes afhængigt af pH og forskellige opløste stoffer, hovedsagelig kationer. Ved komplicerede urinvejsinfektioner kan dannelse af biofilm desuden spille en vigtig rolle, fordi følsomheden af de patogene bakterier her er flere gange lavere end af planktoniske celler eller renkulturceller. Naber et al (2) bestemte bakterietitre i urin *ex vivo* for forskellige fluorquinoloner og konkluderede, at for en højfølsom stamme af *E. coli* kan en lav dosis ciprofloxacin, f.eks. 100 mg to gange dagligt, være tilstrækkelig til behandling af en ukompliceret urinvejsinfektion. En kompliceret urinvejsinfektion forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* kræver derimod mindst 500 mg ciprofloxacin to gange dagligt (ækvivalent med 400 mg i.v. to gange dagligt).

Det er påvist, at eksponering for subinhibitoriske koncentrationer af quinoloner forårsager væsentligt øget mutationsfrekvens i *E. coli*, stafylokokker, pneumokokker og *Mycobacterium* spp. foruden selektion efter resistens i sig selv (3). Førende eksperter på området understreger i dag af vigtigheden af at anvende en fluorquinolon-dosering, der medfører højere *in vivo*-koncentrationer end den mutationshæmmende koncentration for at undgå first-step mutanter.

En tilstrækkelig dosering, der sikrer optimal klinisk virkning og forhindrer resistensdannelse, er derfor vigtig både for den enkelte patient og for samfundet, navnlig i lyset af den stigende forekomst af resistente uropatogener.

Som dokumentation for den ansøgte maksimale dosering på 1200 mg (400 mg tre gange dagligt) i stedet for 800 mg henviste ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen til publiceret litteratur.

Der blev ikke forelagt eller refereret kliniske undersøgelser, hvor komplicerede eller livstruende urinvejsinfektioner er blevet behandlet med den ansøgte høje dosering på 1 200 mg i.v. (eller 1 500 mg peroralt). De forelagte publicerede data beviser imidlertid sikkerheden og virkningen af den høje dosering af ciprofloxacin (med eller uden mulighed for skift til oral indgift) ved forskellige alvorlige og livstruende infektioner (svær pneumoni, neutropeni, akut bakteriel eksacerbation af kronisk bronkitis, komplicerede ikke-nosokomielle infektioner i hud og underliggende væv, infektioner hos kræftpatienter og bakteræmi). Behandlingen tålt godt; de hyppigst forekommende bivirkninger var gastrointestinale. Hyppigheden af formodentlig eller antagelig lægemiddelforårsagede uønskede hændelser var ikke signifikant forskellig mellem ciprofloxacin-behandlede patienter og sammenligningsgrupperne.

På baggrund af den stigende forekomst af resistens over for quinoloner hos uropatogener i Europa anses optimal dosering derfor for vigtig, da underdosering kan medføre forringet klinisk respons og risiko for udvikling af resistente stammer. Resistensudvikling drives foruden af den anvendte absolutte mængde quinoloner også af farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD) faktorer. De aktuelt foreliggende PK/PD-data understreger vigtigheden af tilstrækkelig dosering, hvis resistensudvikling skal undgås.

Disse anbefalinger er ligeledes i overensstemmelse med de gældende retningslinjer for behandling, med den kliniske praksis i størstedelen af de europæiske lande og med anbefalingerne for tidligere godkendte europæiske oprindelige og generiske ciprofloxacin-produkter. Den daglige dosis på 1 200 mg bør imidlertid ikke overskrides.

Referencer (listen indeholder ikke alle de forelagte)

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. 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.
3. Marcusson LL et al. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*. 2001; *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55:938-943.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET (PRODUKTRESUMÉERNE)

Ud fra følgende betragtninger:

- hovedparten af de forelagte publicerede artikler og resistensdata giver tilfredsstillende dokumentation for virkningen og sikkerheden af ciprofloxacin i en dosering på 200-400 mg to gange dagligt til behandling af komplicerede urinvejsinfektioner
- produktet er en opløsning til intravenøs infusion, hvorfor indikationen bør indskrænkes til behandling af komplicerede urinvejsinfektioner.
- de publicerede data, der viser, at den ansøgte maksimale dosering på 400 mg i.v. tre gange dagligt resulterer i bedre forebyggelse af resistensudvikling uden væsentlig forøgelse af bivirkningerne ved behandling af alvorlige og livstruende infektioner i andre organsystemer, giver ikke anledning til at slutte, at denne gunstige benefit/risk-profil ville være væsentligt anderledes ved behandling af komplicerede urinvejsinfektioner

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

BILAG III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

Den følgende tekst skal inkluderes i produktresuméet:

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af nedennævnte infektioner hos voksne, når disse er forårsaget af ciprofloxacinfølsomme organismer, når oral behandling enten ikke er sikkert virkende eller ikke er mulig

- lungebetændelse, forårsaget af aerobe, gram-negative bakterier. Ciprofloxacin er ikke førstevalg ved behandling af lungebetændelse forårsaget af *S. pneumoniae*.
- komplicerede urinvejsinfektioner
- prostatitis
- bakteriel enteritis
- infektioner i hud og blødt væv forårsaget af gram-negative bakterier
- osteomyelitis
- intra-abdominale infektioner (den anaerobe komponent bør behandles med et passende antibakterielt middel)
- infektioner hos immunsupprimerede patienter

Børn og unge

Behandling af børn og unge (5 - 17 år) med akut pulmonal eksacerbation af cystisk fibrose, forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa*.

Ciprofloxacin Nycomed er ikke indiceret til behandling af andre infektioner i denne aldersgruppe.

De officielle retningslinier for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosis af intravenøs ciprofloxacin bestemmes ud fra sværhedsgraden og typen af infektionen, følsomheden af de(n) kausative organisme(r) samt patientens alder, vægt og nyrefunktion.

Den anbefalede dosering for voksne ved forskellige typer af infektion kan ses i tabellen herunder. Den normale dosering for voksne er 200 - 400 mg to gange daglig. Ved meget alvorlige eller livstruende infektioner, kan dosis øges til 400 mg tre gange daglig. Lægemidlet kan indgives direkte som korttidsinfusion over 30 - 60 minutter. Dosis på 400 mg skal indgives over 60 minutter. Initial intravenøs administration kan efterfølges af oral behandling. Lægemidlet må ikke blandes med andre lægemidler, som er kemisk eller fysisk ustabile ved dets pH på 3,9 – 4,5 (se afsnit 6.2). Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning har vist sig at være forligelig med Ringers opløsning, 0,9% natriumchloridopløsning, 5 % og 10 % glucoseopløsninger, glucose/saltvand og fruktose 10 % opløsning. Medmindre forlidelighed er bevist, skal infusionsvæsken altid administreres separat. Ubrugt lægemiddel skal kasseres umiddelbart efter anvendelse.

Voksne

Anbefalet dosering til specifikke typer af infektioner:

Indikation	Dosis i.v. (mg ciprofloxacin)
Lungebetændelse forårsaget af aerobe, gram-negative bakterier	200 – 400 mg 2 gange daglig
Komplicerede urinvejsinfektioner	200 – 400 mg 2 gange daglig
Øvre og nedre luftvejsinfektioner (afhængig af sværhedsgraden og følsomheden af den kausative organisme)	200 – 400 mg 2 gange daglig
Patienter med cystisk fibrose, med nedre luftvejsinfektioner forårsaget af <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	400 mg 2 gange daglig
Andre infektioner (som beskrevet under pkt. 4.1)	200 – 400 mg 2 gange daglig

* Selvom farmakokinetikken for ciprofloxacin er uændret hos voksne patienter med cystisk fibrose, skal den lavere kropsvægt hos disse patienter tages i betragtning, når dosis bestemmes.

Nedsat nyrefunktion

Følgende dosisjusteringer anbefales:

Kreatininclearance ml/min	Anbefalet dosisjustering
31 – 60 (svarende til serumkreatinin på 120 – 170 µmol/l)	Maksimal daglig dosis i.v. 800 mg fordelt på 2 doser.
≤ 30 (svarende til serumkreatinin på > 175 µmol/l)	Maksimal daglig dosis i.v. 400 mg.*

* Patienter i hæmodialyse: På dagen for dialyse skal Ciprofloxacin Nycomed gives intravenøst efter dialysen.

Monitorering af serumkoncentrationen giver den bedste basis for dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Ældre

Selvom der hos ældre er fundet højere indhold af ciprofloxacin på serumniveau, er dosisjustering ikke nødvendig.

Børn og unge

Brug af Ciprofloxacin Nycomed til børn og unge under 18 år frarådes.

Som med andre lægemidler i denne klasse, har ciprofloxacin vist sig at forårsage arthropati i vægtbærende led hos dyr, der ikke var fuldt udviklet.

En analyse af tilgængelige data fra ciprofloxacin, anvendt til patienter under 18 år, hvor flertallet havde cystisk fibrose, har ikke påvist nogen brusk- eller ledskade relateret til ciprofloxacin. Kliniske og farmakokinetiske data understøtter brugen af ciprofloxacin til patienter med cystisk fibrose (i alderen 5-17 år) og med akut pulmonal eksacerbation forårsaget af en *P. aeruginosa*-infektion. Dosis er 10 mg/kg indgivet intravenøst tre gange daglig med en maksimal daglig dosis på 1200 mg, se afsnit 4.4 og 5.2. Infusionen skal indgives over 60 minutter.

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON {50 ml , 100 ml og 200 ml hætteglas}****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Ciprofloxacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml: Ciprofloxacinlactat svarende til 2 mg ciprofloxacin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Saltsyre, mælkesyre, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
50 ml hætteglas
100 ml hætteglas
200 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes, hvis opløsningen indeholder krystaller.

8. UDLØBSDATO

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

Rester af ubrugt lægemiddel skal kasseres umiddelbart efter anvendelsen.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

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 50, 100 og 200 ml hætteglas

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

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml, infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

intravenøs

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

50 ml
100 ml
200 ml

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

Følgende tekst skal inkluderes i indlægssedlen:

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

Ciprofloxacin er et antibiotika, der tilhører gruppen af quinoloner. Det virker ved at dræbe bakterier, der er årsag til infektioner.

Ciprofloxacin Nycomed anvendes til behandling af flere forskellige typer af infektioner hos voksne som for eksempel lungebetændelse, visse typer af urinvejsinfektioner, infektioner i blærehalskirtlen (prostata), infektioner i bughulen og omkring tarmen, visse infektioner i huden, infektioner i knoglerne og infektioner hos patienter med meget nedsat immunforsvar.

Ciprofloxacin Nycomed kan også anvendes til behandling af bestemte typer lungeinfektioner hos børn og unge i alderen 5 – 17 år med cystisk fibrose.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE CIPROFLOXACIN NYCOMED

Ciprofloxacin Nycomed vil blive givet til dig af din læge eller speciallæge.

Dosis og behandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig din infektion er, og hvilken type infektion, det drejer sig om.

Det er dog vigtigt, at du får medicinen i hele den periode din læge har ordineret, også hvis du begynder at få det bedre efter et par dage, da symptomerne ellers kan vende tilbage.

Voksne

Komplicerede urinvejsinfektioner, luftvejsinfektioner, lungebetændelse og andre infektioner:
200 – 400 mg 2 gange daglig.

Den maksimale daglige dosis ved meget alvorlige eller livstruende infektioner kan være op til 1200 mg daglig, fordelt som 400 mg 3 gange daglig.

Børn og unge (5 til 17 år)

Akut forværring af lungefunktion hos børn og unge med cystisk fibrose:

10 mg/kg kropsvægt 3 gange daglig (den maksimale daglige dosis er 1200 mg) eller 10 mg/kg kropsvægt givet som indsprøjtning 3 gange daglig (maksimal daglig dosis er 1200 mg). Dette efterfølges af 20 mg/kg kropsvægt 2 gange daglig, givet som tabletter (maksimal daglig dosis er 1500 mg).

Behandlingsvarighed

Voksne

Den normale behandlingsvarighed er mellem 5 og 7 dage, men den kan være længere, hvis din infektion er sværere at behandle.

Børn og unge (5-17 år)

Behandlingsvarigheden for en lungeinfektion hos børn eller unge med cystisk fibrose er 10 til 14 dage.