

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	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	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200mg/100ml
Österrike		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	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200mg/100ml
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	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200mg/100ml
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	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200mg/100ml
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	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200mg/100ml
Förenade Kungariket		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.	Ciprofloxacin Hikma	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	200mg/100ml

(Storbritannien)

Estrada do Rio da Mó n.º 8,
8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

200 mg/100 ml
Solution for
Infusion

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CIPROFLOXACIN HIKMA MED SYNONYMER (se bilaga I)

Ciprofloxacin är en kinolon som *in vitro* är effektiv mot ett stort antal gramnegativa aeroba bakterier samt mot vissa grampositiva organismer.

Behandling av patienter med komplicerade urinvägsinfektioner inbegriper för närvarande empirisk behandling med ett bredspektrumantibiotikum (fluorokinolon) och eventuell efterföljande behandling i 10-14 dagar baserat på urinodling och känslighet. En förutsättning för att behandlingen skall lyckas och för att ingen resistens skall uppstå är patientens följsamhet och adekvat dosering.

Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning lämnade inte in några kliniska data som berörde CHMP:s frågor om risk/nytta-förhållandet för den föreslagna dosen vid urinvägsinfektioner och maximidosen för vuxna, eftersom denna ansökan är en så kallad "generisk" ansökan (referensprodukt /ursprungsprodukt Ciproxin från Bayer).

Huvuddelen av den publicerade litteraturen och de resistensdata som presenterats av den sökande gav tillräcklig motivering, både vad gäller effektivitet och säkerhet (större sannolikhet för att förhindra bakteriell resistens och ingen ökning av biverkningar), för dosregimen på 200-400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen för behandling av komplicerad urinvägsinfektion.

Eftersom denna produkt är en lösning avsedd för intravenös infusion bör användningen begränsas till behandling av komplicerade urinvägsinfektioner.

Publicerade data, som för den föreslagna maximidosen på 400 mg tre gånger dagligen har visat överlägsen prevention av antibiotikaresistens utan någon betydande ökning av biverkningarna vid livshotande infektioner i andra organsystem, ger ingen anledning att dra slutsatsen att nytta/risk-profilen skulle skilja sig väsentligt vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP förordar att godkännande(n) för försäljning samt ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel för referensmedlemsstaten, som finns i bilaga III för Ciprofloxacin med synonymer (se bilaga I), beviljas med beaktande av följande:

- Den litteratur som har tillhandahållits av den sökande ger stöd för en dos på 200–400 mg två gånger dagligen vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner och för en maximidos för vuxna på 400 mg tre gånger dagligen.
- De begärda ändringarna i avsnitt 5.1 av produktresumén, inbegripet de brytpunkter som är av betydelse för indikationerna, är godtagbara.

CHMP har rekommenderat att indikationen skall vara komplicerade urinvägsinfektioner med en rekommenderad dos på 200–400 mg två gånger dagligen. Utöver detta skall maximidosen av ciprofloxacin för vuxna vara 400 mg tre gånger dagligen.

Utöver detta inbegreps andra ändringar av produktresumé, märkning och bipacksedel som inte berör utfallet av hänskjutningsförfarandet i enlighet med riktlinjer för produktresuméer, excipientlistan och den senaste kvalitetsöversynen av malldokument.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller:
ciprofloxacinlaktat motsvarande 2 mg ciprofloxacin
Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin.
Hjälpämne 15,4 mmol (354 mg) natrium per 100 ml infusionsvätska, lösning
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning
Klar, färglös till svagt gul lösning
Lösningens pH: 3.9 - 4.5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Hikma är indicerat för behandling av allvarliga och/eller livshotande infektioner orsakade av ciprofloxacin känsliga patogener. För följande indikationer kan behandling med Ciprofloxacin Hikma övervägas då oral terapi inte är möjlig eller tillförlitlig.

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

Ciprofloxacin Hikma kan även administreras vid behandling av akut nedre luftvägsinfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* hos barn i åldrarna 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 övervägas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna:

Dosen till vuxna är 200-400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen.

Vid mycket allvarliga, livshotande eller återkommande infektioner kan dosen ökas till 400 mg tre gånger dagligen. Den högsta dagliga dosen är 1200 mg.

Osteomyelit:

Innan terapi inleds, skall bakteriologiska överkänslighetstest genomföras. Liksom vid terapi med alla andra antibiotika, bör patienten följas med avseende på utveckling av resistenta stammar av känsliga bakterier, i synnerhet *P. aeruginosa* och *S. aureus* (se relevanta uppgifter i avsnitt 5.1). Behandlingen varar i genomsnitt 4-6 veckor. Om långvarig behandling är nödvändig, bör behandlingen omvärderas senast inom 2 månader.

Nedsatt njurfunktion:

Hos patienter med kreatininclearance 31-60 ml/minut/1,73 m² eller serumkreatininkoncentrationer på 124-174 µmol/l, är den högsta intravenösa dygnsdosen 800 mg.

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

Även hos patienter på hemodialys eller CAPD är den högsta dagliga intravenösa dosen 400 mg. På dialysdagar ges dosen efter hemodialysen.

Nedsatt leverfunktion:

Dosjustering är inte nödvändig vid nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Dosjustering efter njurfunktion. Övervakning av halten aktiv substans i blodet ger det mest tillförlitliga underlaget för dosjustering.

Äldre:

På grund av högre plasmanivåer hos äldre är det tillrådligt att administrera en dos baserat på kreatininclearance och infektionens svårighetsgrad.

Barn:

Akuta nedre luftvägsinfektioner orsakade av Pseudomonas aeruginosa i barn och ungdomar (5-17 år) med cystisk fibros:

Intravenös administrering av 15 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen, eller 10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen (högst 1200 mg per dag).

Även sekventiell terapi kan användas. Dosering enligt följande:

Intravenös administrering av 15 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen, eller 10 mg/kg kroppsvikt tre gånger dagligen (högst 1200 mg per dag), följt av oral administrering två gånger dagligen.

Den rekommenderade behandlingstiden är 10-14 dagar.

Dosering till barn med nedsatt njur- och/eller leverfunktion har inte undersökts.

Infusionslösningen bör administreras under en infusionsperiod på 60 minuter.

På grund av den ökade risken för lokala reaktioner bör i synnerhet högre intravenösa doser endast administreras via en större ven eller en central venkateter. För information om blandbarhet med andra lösningar: se avsnitt 6.2 och 6.6.

Behandlingstiden beror på infektionens svårighetsgrad, kliniskt svar och bakteriologiska fynd. I allmänhet bör akuta och kroniska infektioner (t.ex. ostemyelit och prostatit, mm), där man vet att de orsakande organismerna är känsliga för ciprofloxacin, behandlas under minst tre dagar efter det att tecken och symtom på infektionen har försvunnit. Övriga särskilda situationer såsom vid ostemyelit samt användning till barn anges i detta avsnitt.

4.3 Kontraindikationer

Ciprofloxacin Hikma är kontraindicerat:

- till patienter med en överkänslighet mot ciprofloxacin, derivat av kinolinkarboxylsyra eller mot något hjälpämne.
- till barn under 5 års ålder. Beträffande säkerhet och användning av ciprofloxacin till barn, se även avsnitt 4.4.
- till barn och växande ungdomar, förutom vid behandling av akut pulmonell exacerbation vid cystisk fibros hos barn och ungdomar från 5 till 17 års ålder.
- under graviditet och amning
- till patienter med anamnes på besvär med senor kopplade till administrering av fluorokinolon
- vid samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin.

4.4 Varningar och försiktighet

Njurar och urinvägar:

Kristalluri kopplat till användning av ciprofloxacin har rapporterats. Fullgod vätsketillförsel ska säkerställas hos patienter som erhåller ciprofloxacin och förhöjd alkalinitet i urin bör undvikas. Patienter med befintliga signifikanta njurbesvär bör följas noga för att kunna upptäcka en eventuell funktionsförsämring. Det bör administreras med stor försiktighet till personer med njurinsufficiens, eller svår uttorkning.

Blodet och lymfsystemet:

Patienter med anlag för eller med en konstaterat defekt glukos-6-fosfatdehydrogenasaktivitet har en benägenhet för hemolytiska reaktioner mot kinoloner, och ciprofloxacin bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Centrala nervsystemet:

I likhet med andra fluorokinoloner måste särskilda biverkningar rörande centrala nervsystemet tas i beaktande vid användning av Ciprofloxacin Hikma. Hos patienter med epilepsi eller andra lesioner på centrala nervsystemet (t.ex. nedsatt kramptröskel, epilepsianfall i anamnesen, minskat cerebralt blodflöde, förändringar i hjärnstruktur eller slaganfall), ska ciprofloxacin endast användas efter noggrant övervägande av nyttan i förhållande till risken, då dessa patienter löper särskild risk för biverkningar i centrala nervsystemet.

Biverkningarna förekommer ibland redan efter det första administreringstillfället av ciprofloxacin. Depression eller psykos leder i vissa fall till självskadande beteende. Om en sådan reaktion uppträder måste behandling med ciprofloxacin omedelbart avbrytas och behandlande läkare informeras.

Hjärtat:

Då ciprofloxacin har associerats med mycket sällsynta fall av QT-förlängning (se avsnitt 4.8) bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med risk för torsade de pointes-arytmi.

Barn och ungdomar:

Liksom andra läkemedel i denna grupp, har ciprofloxacin rapporterats orsaka ledbesvär i vikt bärande leder hos ungdjur. Det saknas tillräckliga data avseende användning av ciprofloxacin till barn och ungdomar. Användning av ciprofloxacin till barn rekommenderas därför i allmänhet inte, förutom till patienter med cystisk fibros (se avsnitt 4.1).

Magtarmkanalen:

Om svår och ihållande diarré inträffar under eller efter behandling med ciprofloxacin eller annan fluorokinolon måste pseudomembranös kolit tas i beräkning (livshotande med möjlig dödlig utgång). I sådant fall måste ciprofloxacininterapi omedelbart avbrytas och en lämplig behandling sättas in. Medel som hämmar peristaltik är kontraindicerade. Koncentrationer av transaminas eller alkaliskt fosfat kan tillfälligt stiga eller kolestatisk ikterus kan inträffa, i synnerhet hos patienter med tidigare leverskada.

Muskuloskeletala systemet:

Om några tecken på tendinit förekommer (t.ex. smärtsam svullnad) måste administrering av ciprofloxacin eller andra fluorokinoloner omedelbart avbrytas, den utsatta extremiteten bör inte belastas och läkare måste konsulteras. Mycket sällsynta fall av delvis eller fullständig senruptur (i synnerhet av hälsenan) har rapporterats, framför allt hos äldre patienter som tidigare stått under behandling med systemiska glukokortikoider.

Ciprofloxacin kan orsaka förvärra symtomen vid myasthenia gravis. Om några symtom som antyder försämring av myasthenia gravis föreligger måste därför läkare konsulteras.

Fotosensibilisering:

Ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan orsaka fotosensibilisering. Patienter rekommenderas därför att undvika långvarig exponering för solljus eller UV-ljus under behandling med ciprofloxacin.

Är detta emellertid inte möjligt rekommenderas patienten att använda solskyddskräm. Om fotosensibilisering inträffar måste behandlingen avbrytas.

Överkänslighet:

I vissa fall inträffar överkänslighetsreaktioner och allergiska reaktioner efter det första administreringstillfället av ciprofloxacin. Om sådana reaktioner inträffar måste läkare omedelbart kontaktas.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner kan i mycket sällsynta fall utvecklas till livshotande chock, i vissa fall redan efter det första administreringstillfället av ciprofloxacin. I sådant fall måste ciprofloxacinbehandling avbrytas och medicinsk behandling för chock sättas in.

Lokala reaktioner:

Lokala reaktioner efter intravenös administrering av ciprofloxacin har rapporterats. Dessa reaktioner inträffar mer ofta då infusionstiden är 30 minuter eller kortare. Dessa kan manifesteras som lokala hudreaktioner, vilka snabbt försvinner efter att infusionen har avslutats.

Ytterligare intravenös administrering är inte kontraindicerat såvida inte reaktionerna inträffar igen eller förvärras.

Eftersom ciprofloxacin har viss aktivitet mot *Mycobacterium tuberculosis*, kan falskt negativa kulturer inträffa då specimen tas under ciprofloxacinbehandling.

Ciprofloxacin Hikma innehåller 15,4 mmol (354 mg) natrium per 100 ml infusionslösning. Detta bör beaktas hos patienter som äter en saltreducerad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Probenecid

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av ciprofloxacin vilket resulterar i en ökning av plasmakoncentrationerna av ciprofloxacin.

CYP1A2

Ciprofloxacin hämmar enzymet CYP1A2 och kan därmed medföra förhöjda serumkoncentrationer av samtidigt administrerade substanser som metaboliseras av detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, takrin, ropinirol och tizanidin). Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin bör därför följas noga för kliniska tecken på överdos. Bestämning av serumkoncentrationer, i synnerhet teofyllin, samt en dosjustering kan vara nödvändig. Interaktionen mellan teofyllin och ciprofloxacin är potentiellt livshotande.

Andra xantinderivat

Vid samtidig administrering av ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin), har förhöjda serumkoncentrationer av dessa xantiner rapporterats.

Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och fenytoin kan leda till förhöjda eller minskade serumnivåer av fenytoin till den grad att övervakning av patientens läkemedelshalter rekommenderas.

Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administration av ciprofloxacin, vilket kan medföra ökade plasmanivåer av metotrexat. Detta kan öka risken för toxiska reaktioner kopplade till metotrexat. Patienter som behandlas med metotrexat bör därför följas noga då samtidig behandling med ciprofloxacin är indicerad.

Ciklosporin

En övergående ökning av serumkoncentrationen efter samtidig administrering av ciprofloxacin och ciklosporin har observerats i separata fall. Serumkreatininkoncentrationen måste därför kontrolleras regelbundet (två gånger per vecka) hos dessa patienter.

Orala antikoagulantia (t.ex. warfarin)

Ciprofloxacin kan, liksom övriga kinoloner, förstärka effekten av kumarinderivat däribland warfarin. Vid samtidig administrering av dessa produkter, bör protrombintid (PT) eller andra värden från lämpliga koagulationsprov kontrolleras. Om nödvändigt bör dosen orala antikoagulantia justeras på lämpligt sätt.

Glibenklamid

Vid samtidig användning kan ciprofloxacin i vissa fall förstärka effekten av glibenklamid (hypoglukemi).

NSAID-preparat

Djurstudier har visat att samtidig administrering av mycket höga doser av fluorokinoloner och vissa NSAID-preparat (men inte acetylsalicylsyra) kan framkalla konvulsioner.

Mexiletin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och mexiletin kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av mexiletin.

Premedicinering

Premedicinering med opiat (t.ex. papaveretum) eller premedicinering med opiat tillsammans med premedicinering med antikolinergiska preparat (t.ex. atropin eller hyoscin) rekommenderas att inte användas tillsammans med ciprofloxacin, då detta sänker serumnivåerna av ciprofloxacin. Det har visats att samtidig administrering av ciprofloxacin och bensodiazepiner inte påverkar plasmanivåer av ciprofloxacin. Däremot rekommenderas att bensodiazepinterapi följs noga, eftersom sänkt clearance av diazepam med förlängd halveringstid har rapporterats då ciprofloxacin givits samtidigt som diazepam, och i mycket sällsynta fall med midazolam.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Användning under graviditet är kontraindicerad. Data från användning av ciprofloxacin under graviditet är begränsade. Hittills saknas evidens för en ökad risk för kongenitala missbildningar eller andra biverkningar efter användning av ciprofloxacin eller andra kinoloner under den första trimestern. Teratogena effekter har inte observerats i forskningsstudier på djur. I växande djur och djurfoster som exponerats för kinoloner har effekter på växande brosk observerats (se avsnitt 5.3). Eftersom risken för människa är okänd får Ciprofloxacin Hikma inte administreras under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning:

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för artropati och annan potentiellt allvarlig toxicitet hos spädbarnet är ciprofloxacin kontraindicerat under amningsperioden (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ciprofloxacin Hikma har mindre eller måttliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då biverkningar på centrala nervsystemet, såsom yrsel, inträffar är det förbjudet att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar har rapporterats hos 5-14 % av patienterna som erhållit ciprofloxacin. De vanligaste förekommande biverkningarna omfattar magtarmkanalen och det centrala nervsystemet.

Följande biverkningar har observerats:

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10,000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer:

Mindre vanlig: moniliasis

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanlig: eosinofili, leukopeni.

Sällsynt: leukopeni (granulocytopeni), anemi, leukocytos, förändrade protrombinvärden, trombocytopeni, trombocytemi (trombocytos).

Mycket sällsynt: hemolytisk anemi, pancytopeni, agranulocytos.

Immunsystemet:

Sällsynt: ödem (perifert, kärl, ansikte), allergisk reaktion, läkemedelsfeber, anafylaktoid (anafylaktisk) reaktion.

Mycket sällsynt: lungödem vid chock (anafylaktiskt, livshotande), kliande hudutslag, symptom liknande serumsjuka.

Metabolism och nutrition:

Sällsynt: hyperglykemi.

Psykiska störningar:

Sällsynt: ångest, mardrömmar, depression, hallucinationer.

Mycket sällsynt: psykotiska reaktioner (vilka kan övergå i självskadande beteende).

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: försämrad smakupplevelse (vanligvis reversibel efter behandlingens utsättande), yrsel, huvudvärk, insomni, agitation, förvirring.

Sällsynt: smakförlust (nedsatt smak), parastesi (perifer paralgesi), tremor (skakningar), konvulsioner, migrän.

Mycket sällsynt: parosmi (försämrat luktsinne), anosmi (vanligen reversibel efter avbrytande), grand mal-anfall, onormal (ostadig) gång, intrakraniell hypertoni, ataxi, hyperestesi, hypertoni.

Ögon:

Sällsynt: synstörningar, diplopi, kromatopsi.

Öron och balansorgan:

Sällsynt: tinnitus, övergående hörsselförlust (i synnerhet höga frekvenser).

Hjärtat:

Sällsynt: takykardi

I mycket sällsynta fall har ventrikulär arytmi, förlängt QT-intervall och *torsades de pointes* rapporterats. Dessa händelser observerades övervägande bland patienter med ytterligare riskfaktorer för QTc-förlängning.

Blodkärl:

Mindre vanlig: (trombo)flebit.

Sällsynt: synkope (svimning), vasodilatation (värmestress).

Mycket sällsynt: vaskulit (petekier, hemorragiska bullae, papula, sårskorpsbildning).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Sällsynt: dyspné, larynxödem.

Magtarmkanalen:

Vanlig: illamående, diarré.

Mindre vanlig: kräkning, dyspepsi, flatulens, anorexi, magsmärta.

Sällsynt: pseudomembranös kolit, moniliasis (oral).

Mycket sällsynt: moniliasis (gastrointestinal), pankreatit.

Lever och gallvägar:

Sällsynt: ikterus, kolestatisk ikterus, levernekros.

Mycket sällsynt: hepatit, levernekros (resulterar i mycket sällsynta fall i livshotande leversvikt).

Hud och subkutan vävnad:

Vanlig: hudutslag.

Mindre vanlig: pruritus, papillomakulärt utslag, urtikaria.

Sällsynt: fotosensibilisering, erythema multiforme och erythema nodosum.

Mycket sällsynt: erythema nodosum, erythema multiforme (mindre), Stevens-Johnsons syndrom, epidermal nekrolys (Lyells syndrom), petekier.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanlig: artralgi (ledsmärta).

Sällsynt: myalgi (muskelsmärta), ledsjukdomar (svullna leder).

Mycket sällsynt: tendinit (särskilt i hälsenan), delvis eller fullständiga senrupturer (särskilt av hälsenan), försämring av myastenisyndrom, muskelsmärtor, inflammation i senskidan (tenosynovit).

Njurar och urinvägar:

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanlig: asteni (allmän svaghetskänsla, trötthet), reaktioner vid injektionsstället.

Sällsynt: svettning.

Undersökningar:

Mindre vanlig: förhöjda kreatininvärden i blodet, förhöjt blodurea; onormala leverfunktionsvärden (förhöjda ALAT- och ASAT-värden), bilirubinemi och förhöjt alkaliskt fosfat.

Mycket sällsynt: ökning av amylas/lipasnivåer.

Övriga:

Mindre vanlig: lungembolism, dyspné, lungödem, epistaxis, hemoptysis och hicka.

Mycket sällsynt: asteni, tillfälligt nedsatt njurfunktion till övergående njursvikt, fotosensitivitet (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Vid akut och extrem överdosering ses reversibla njurskador. En överdosering på 12 g har rapporterats leda till lindriga toxicitetssymtom. Symtom på överdos kan innefatta yrsel, dartringar, huvudvärk, trötthet, krampanfall, hallucinationer, förvirring, gastrointestinala besvär, lever- och njurabnormiteter, kristalluri, hematuri.

Patienten bör följas noga och få symtomatisk och understödande behandling. Tillräckligt vätskeintag måste säkerställas. Vid hemodialys eller peritonealdialys elimineras endast en mindre mängd ciprofloxacin (mindre än 10 %).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella kinoloner, ATC-kod: J01MA02

Verkningsmekanism:

Ciprofloxacin har en snabb baktericid verkan, både under tillväxtfasen och vilofasen. Under bakteriernas tillväxtfas sker en delvis upprullning och utveckling av kromosomer. Enzymet DNA-gyras

spelar en avgörande roll i denna process. Ciprofloxacin hämmar DNA-gyras, vilket leder till att syntes av DNA hämmas.

Ciprofloxacin är effektivt *in vitro* mot ett stort antal gramnegativa aeroba bakterier inklusive *P. aeruginosa*. Det är även effektivt mot grampositiva organismer såsom stafylococker och streptococker. Anaeroba är i allmänhet mindre känsliga.

Resistensmekanism:

Resistensutveckling mot ciprofloxacin uppkommer gradvis genom mutationer i genomet (flerstegsvariant). Överförbar resistans förmedlad genom kinoloner associerade med qnr har påträffats i kinolonresistenta kliniska stammar av *E.coli* och *Klebsiella* spp. Som ett följd av dess verkningsmekanism visar ciprofloxacin inte korsresistens med andra viktiga, kemiskt annorlunda substansgrupper såsom betalaktamantibiotika, aminoglukosider, tetracykliner, makrolider och polypeptider, sulfonamider, trimetoprim och nitrofurantoin.

Korsresistens har observerats inom kinolongruppen. Resistensutveckling mot ciprofloxacin och andra fluorokinoloner har observerats hos stafylococker, i synnerhet meticillinresistenta *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E.coli* och *E. faecalis* (se tabell över känslighet).

Särskilt patienter som undergår långtidsbehandling (t.ex. vid cystisk fibros, osteomyelit), eller patienter som är extremt mottagliga för infektioner (t.ex. vid selektiv profylax i vissa grupper av neutropena patienter, artificiell ventilation) visar störst risk. Procentandelen av resistenta stammar kan vara föremål för stor lokal variation. Därför rekommenderas regelbunden bestämning av resistens.

Brytpunkter:

Enligt EUCAST har följande brytpunkter för aeroba bakterier definierats för ciprofloxacin.

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

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

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och tidsmässigt för utvalda arter, och lokal information med avseende på resistens är önskvärd, i synnerhet vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd bör inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet kan ifrågasättas åtminstone för vissa typer av infektioner.

Vanligen känsliga arter
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 morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Arter där förvärvad resistens kan utgöra ett problem
Grampositiva aeroba organismer
<i>Coagulase-negative Staphylococcus</i>

<i>Enterococcus faecalis</i>
MRSA*
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus (methicillin susceptible)</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> PEN-R
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gramnegativa aeroba organismer
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter spp. Amp-C producerande</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismer med nedärvd resistens
Grampositiva aeroba organismer
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Gramnegativa aeroba organismer
<i>E. coli multi-resistenta</i>
<i>Providencia spp.</i>

*MRSA är högst trolig att vara resistent mot ciprofloxacin och ciprofloxacin bör inte användas för behandling av misstänkt eller bekräftad MRSA-infektion såvida inte organismens känslighet har bekräftats.

Förkortningar:

ESBL: Betalaktamaser med utvidgat spektrum (Extended Spectrum Beta-lactamases)

MRSA: Meticillinresistent *Staphylococcus aureus*

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Ciprofloxacin absorberas snabbt och effektivt efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås 0,5-2 timmar efter intag av 50-1000 mg p.o och varierar från 0,3-5,9 mg/l. Det föreligger ett linjärt samband mellan dos och plasmakoncentration samt mellan dos och AUC. Biotillgängligheten för ciprofloxacin efter oral administrering är mellan 70 % och 85 %.

Biotillgängligheten är lägre vid samtidig användning av antacida som innehåller aluminium- och/eller magnesiumhydroxid, samt kalcium- och järnsalter.

Ingen ackumulation inträffar vid upprepad administrering (två gånger dagligen). Tolv timmar efter intravenös administrering av 200 mg är plasmakoncentrationen fortfarande högre än MIC-värdena hos majoriteten av kliniskt relevanta patogener (ungefär 0,1 µg/ml).

Distribution:

I steady state-förhållanden ligger den uppenbara distributionsvolymen för ciprofloxacin mellan 1,7 och 2,7 l/kg. Detta gäller galla, njurar, gallblåsa och levervävnad.

Även koncentrationer i lungvävnad, gynekologisk vävnad samt prostatavävnad och -vätska var signifikant högre än serumkoncentrationen.

Koncentrationen av ciprofloxacin i blåsvätska, lymfa, nasalsekret, peritonealvätska, saliv och fettvävnad är ungefär hälften av serumkoncentrationen. Ciprofloxacin-koncentrationen i sputum består av 50-70 % av serumkoncentrationen.

Djurexperiment har visat att ciprofloxacin passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk. Ciprofloxacins plasmaproteinbindning ligger mellan 16 % och 28 % och är inte beroende av koncentration och pH (bestämd med hjälp av ultrafiltrering).

Biotransformation:

Ciprofloxacin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form. Det konverteras delvis till desetylen-, sulfo-, oxo-, och formylciprofloxacin. Samtliga metaboliter är aktiva, men till en mindre grad än ciprofloxacin.

Elimination:

Ungefär 70 % av ciprofloxacin utsöndras i oförändrad form efter oral administrering och ungefär 77 % efter intravenös administrering. Efter oral administrering utsöndras 45 % oförändrat i urin och 25 % utsöndras i faeces. Efter intravenös administrering utsöndras 62 % oförändrat i urin och 15 % utsöndras i faeces. Efter oral administrering utsöndras 19 % och efter intravenös administrering 12 % av ciprofloxacin i urin och faeces i form av metaboliter. Ett större antal metaboliter efter oral administration antyder en viss grad av förstapassagemetabolism, under vilken huvudsakligen sulfociprofloxacin bildas.

Total kroppsclearance av ciprofloxacin är oberoende av dos och förblir oförändrad vid multipla administreringar. Njurclearance utgör 60-70 % av total kroppsclearance och är ungefär 3 gånger högre än kreatininclearance. Njurclearance sker genom glomerulär filtrering och aktiv tubulär sekretion. Eliminationshalveringstiden för ciprofloxacin efter orala singel- eller multipeldoser är mellan 3,4 och 6,9 timmar. Efter intravenösa singel- eller multipeldoser är eliminationshalveringstiden mellan 3 och 4,6 timmar.

Utmärkande drag hos patienter:

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan eliminations-halveringstiden förlängas med en faktor 2.

Eliminationshalveringstiden för ciprofloxacin förändras inte med ålder.

Farmakokinetiken för ciprofloxacin hos barn med cystisk fibros skiljer sig från den hos barn utan cystisk fibros, och doseringsrekommendationer gäller endast för barn med cystisk fibros. Oral administrering av 20 mg/kg två gånger dagligen till barn med cystisk fibros ger en exponering som är jämförbar med den hos vuxna efter en oral dos på 750 mg två gånger dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liksom andra gyrashämmare kan ciprofloxacin orsaka ledskador under tillväxtfasen hos unga djur. Ciprofloxacin är potentiellt neurotoxiskt och orsakar reversibla defekter på testiklar vid högre doseringar. Mutagenicitet för ciprofloxacin har inte påvisats i mutagenicitetsstudier. I likhet med flera andra kinoloner är ciprofloxacin däremot fototoxiskt i djur vid exponeringsvärden relevanta för människa. Den fototoxiska, fotomutagena och fotokarcinogena potentialen för ciprofloxacin är jämförbar med den för andra gyrashämmare. Övriga prekliniska effekter observerades endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering för människa. Dessa effekter bedöms därför ha försumbar klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mjölksyra (E270)

Natriumklorid

Saltsyra (E507) för pH-justering

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ciprofloxacin Hikma kan inte blandas med lösningar som inte är stabila vid ett pH på ungefär 4. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara sprutan i ytterkartongen fram till användning. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I injektionsflaska av ofärgat glas, försedd med en klorobutylgummipropp och ett flip off-lock av aluminium.

Förpackningsstorlekar: 1,5 10 eller 20 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Använd endast klar lösning och oskadade behållare.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning samt injektionsflaskan ska hanteras enligt gällande föreskrifter.

Ska användas omedelbart efter det att injektionsflaskan har öppnats.

Ciprofloxacin Hikma är kompatibel med fysiologisk natriumkloridlösning, Ringers lösning, Ringers laktatlösning, 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 och 10 % fruktoslösning. Kompatibilitet med dessa lösningar har påvisats i ciprofloxacin-koncentrationer på 1 mg/ml. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnande har visats omedelbart efter utspädning, efter 24 timmar vid 2-8°C och efter 24 timmar vid rumstemperatur. Såvida inte kompatibilitet har påvisats ska infusionslösningen alltid administreras separat.

Den utspädda lösningen ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på partiklar och missfärgning. Den utspädda lösningen är klar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartonglåda****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning
[Kompletteras nationellt]
ciprofloxacin

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

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller: ciprofloxacinlaktat motsvarande 2 mg ciprofloxacin.
Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin.

3. FÖRTECKNING ÖVERHJÄLPÄMNEN

Mjölksyra (E270), natriumklorid, saltsyra (E507) och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se bifogad bipacksedel.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen fram till användning. Ljuskänsligt.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

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

Ej använd lösning samt injektionsflaskan ska hanteras enligt gällande föreskrifter.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

13. BATCHNUMMER

Sats {xxxxxxx}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS MED PÅ SMÅ INRE
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

Etikett

1. LÄKEMEDELETS NAM OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning
[Kompletteras nationellt]
ciprofloxacin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Sats: {xxxxxx}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Presentation av 2 mg/ml: 100 ml

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning [Kompletteras nationellt]

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

1. VAD CIPROFLOXACIN HIKMA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Ciprofloxacin är ett antibiotikum.

Ciprofloxacin Hikma används för behandling av allvarliga och/eller livshotande infektioner orsakade av ciprofloxacin-känsliga mikroorganismer. Följande infektioner kan behandlas intravenöst (via blodet) med Ciprofloxacin Hikma:

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

Barn och ungdomar

Ciprofloxacin Hikma kan även användas vid behandling av akuta nedre luftvägsinfektioner orsakade av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* hos barn och ungdomar 5-17 år gamla med cystisk fibros (även kallad *mukoviskidos*), en ärftlig sjukdom som drabbar vissa körtlar. Den påverkar lungorna, svettkörtlar och matsmältningssystemet och orsakar kroniska andnings- och matsmältningsbesvär.

2. INNAN DU ANVÄNDER CIPROFLOXACIN HIKMA

Använd **INTE** Ciprofloxacin Hikma:

- om du har en bekräftad allergi (*överkänslighet*) mot ciprofloxacin eller något av övriga innehållsämnen i Ciprofloxacin Hikma eller något annat läkemedel av kinolontyp.
- till barn under 5 års ålder
- till barn och växande ungdomar förutom vid behandling av akuta nedre luftvägsinfektioner orsakade av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* hos barn och ungdomar 5-17 år gamla med cystisk fibros.
- om du tidigare haft senskador orsakade av fluorokinolon
- om du är gravid eller önskar att bli gravid
- om du ammar.
- vid samtidig användning av Ciprofloxacin Hikma och tiazinidin (används för behandling av muskelspasmer).

Var särskilt försiktig med Ciprofloxacin Hikma

Du bör rådgöra med din läkare om någon av nedanstående försiktighetsåtgärder och varningar är eller tidigare har varit tillämpliga på dig.

Före behandling påbörjas – om du lider eller har lidit av en av följande sjukdomar:

- konvulsioner (krampanfall), epilepsi eller någon annan hjärnsjukdom, exempelvis minskad blodcirkulation i hjärnan, slaganfall eller ökad känslighet för konvulsioner, eftersom risken för biverkningar med ciprofloxacin kan orsaka skador på hjärnan.
- livshotande ökning av hjärtrytm (torsades de pointes). Om du lider av denna sjukdom, bör du rådgöra med din läkare.
- myasthenia gravis (en särskild form av muskelsvaghet). Ciprofloxacin kan förvärra symtom på denna sjukdom. Om du upplever något symtom som antyder ett förvärrande av myasthenia gravis bör du därför rådgöra med din läkare.
- tidigare nedsatt leverfunktion. Om du upplever symtom, såsom gulnande hud eller ögonvitor, ska du omedelbart kontakta din läkare.
- signifikant nedsatt njurfunktion. Din läkare kommer att kontrollera din njurfunktion noggrant.
- glukos-6-fosfatdehydrogenasdefekt (ärfteleg sjukdom i de röda blodkropparna orsakad av en defekt i ett enzym). Om du eller någon i din familj lider av denna sjukdom, bör du rådgöra med din läkare. En överdriven nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk reaktion) kan inträffa, vilket orsakar anemi. Trötthetskänsla och i mer allvarliga fall andnöd och blek hud är tecken på anemi.

Under eller efter behandling – om något av följande tillstånd inträffar:

- depressionskänsla eller förvirring efter administrering av Ciprofloxacin Hikma. Om detta inträffar ska du omedelbart kontakta läkare.
- tillfällig smärta och inflammation i senor, särskilt i hälsenan. Detta läkemedel kan orsaka dessa biverkningar, i synnerhet om du är äldre eller tar läkemedel av den så kallade steroidgruppen, såsom hydrokortison. Om du upplever dessa symptom ska du omedelbart kontakta läkare och vila det utsatta benet.
- svår och ihållande diarré under behandling, möjligen med blod och slem. Kontakta omedelbart läkare eftersom du kan ha en allvarlig inflammation i tjocktarmen (pseudomembranös kolit). Detta tillstånd är livshotande och kan ha dödlig utgång.
- ökad känslighet i huden för solljus och UV-ljus. Du bör undvika längre exponering för starkt solljus, sollampor eller andra UV-strålningskällor. Om exponering för solljus eller UV-ljus inte kan undvikas bör du skydda dig genom att använda solkräm. Om besvär ändå inträffar, såsom feber, utslag, klåda, röda prickar på huden, bör du rådfråga din läkare eftersom behandlingen kan komma att behöva avbrytas.
- allergiska reaktioner efter det första administreringstillfället av detta läkemedel. Om detta inträffar ska du omedelbart kontakta läkare. Tecken på dessa reaktioner är: ett skarpt blodtrycksfall, blekhet, rastlöshet, svag/svabb puls, fuktig hud, yrsel. I mycket sällsynta fall kan dessa allergiska reaktioner leda till livshotande chock.
- lokala reaktioner efter administrering av detta läkemedel. Dessa reaktioner kan inträffa särskilt då infusionstiden är 30 minuter eller kortare. De kan ta sig uttryck i form av lokala hudreaktioner, såsom hudrodnad, hudirritation eller smärta, vilka vanligtvis snabbt försvinner efter att infusionen har avslutats. Om dessa reaktioner inträffar eller förvärras under en nästföljande infusion bör ingen ytterligare infusion administreras.
- kristalluri (förekomst av kristaller i urinen med obehag vid vattenkastning). I detta fall bör du kontakta din läkare då du kan behöva lämna urinprov. Du bör dessutom dricka en tillräcklig mängd vätska (ungefär 1,5-2 liter dagligen).
- Mycobacterium tuberculosis-test. Informera din läkare då du behandlas med Ciprofloxacin Hikma då provresultaten från detta test kan vara felaktiga.

Användning av andra läkemedel

Var särskilt försiktig om Ciprofloxacin Hikma ges samtidigt som ett av följande läkemedel:

- teofyllin (används för att behandla astma), klozapin, (används för att behandla schizofreni), takrin (används för att behandla Alzheimers sjukdom), ropinirol (används för att behandla Parkinsons sjukdom) och tiazinidin (används för att behandla muskelspasmer).
Om du använder ett av dessa läkemedel tillsammans med ciprofloxacin kommer du att kontrolleras med avseende på tecken på överdos. Substanserna som nämns ovan omvandlas av ett särskilt enzym (CYP1A2). Ciprofloxacin hämmar detta enzym. Mängden av dessa andra läkemedel kan därför öka i blodet.
- vissa antiinflammatoriska preparat (t.ex. ibuprofen, naproxen, men inte acetylsalicylsyra), om mycket höga doser av ciprofloxacin ges. Detta kan leda till epilepsianfall.
- ciklosporin (används för att förhindra avstöttningsreaktioner efter organtransplantationer). I detta fall måste njurfunktionen kontrolleras ofta (två gånger per vecka).
- orala antikoagulantia (används för att förhindra blod från att levrars, t.ex. warfarin). Detta kan leda till en förlängning av blödningstiden. Blödningstiden bör därför följas.
- glibenklamid (används för att behandla diabetes). Detta kan förhöja effekten av glibenklamid (för låg blodsockerhalt).
- probenecid (används för att behandla gikt). Ciprofloxacinhalten i blodet kan stiga.
- fenytoin (används för att behandla epilepsi). Blodhalterna av detta läkemedel kan stiga eller sjunka.
- koffein (används som ett stimulerande medel), pentoxifyllin (används för att behandla cirkulationssjukdomar i extremiteter) och mexiletin (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm). Blodhalterna av dessa läkemedel kan stiga.
- metotrexat (används för att behandla cancer eller hämma immunsystemet). Din läkare kommer att övervaka och kontrollera dig för tecken på metotrexatöverdos.
- Ciprofloxacin kan hämma utsöndringen av metotrexat via njurarna vilket orsakar en ökad halt av metotrexat i blodet.
- Premedicinering (används före anesthesiinduktion): premedicinering med opiat (t.ex. papaveretum) eller premedicinering med opiat tillsammans med premedicinering med antikolinergiska preparat (t.ex. atropin eller hyoscine) rekommenderas att inte användas tillsammans med ciprofloxacin, då detta sänker serumhalterna av ciprofloxacin. Det har visats att samtidig premedicinering med ciprofloxacin och bensodiazepiner inte påverkar plasmahalter av ciprofloxacin. Däremot rekommenderas att bensodiazepinterapi följs noggrant, då sänkt diazepamclearance med en förlängd halveringstid har rapporterats då ciprofloxacin givits samtidigt som diazepam, och i mycket sällsynta fall med midazolam.

Om någon av ovanstående situationer gäller för dig kan din läkare besluta att ordinera ett annat läkemedel åt dig eller att justera dosen av Ciprofloxacin Hikma eller det andra läkemedlet.

Det är tillrådligt att aldrig använda flera läkemedel samtidigt utan att först rådfråga din läkare.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Ciprofloxacin Hikma får inte ges under graviditet. Rådfråga din läkare om du är gravid eller önskar bli gravid.

Rådfråga alltid läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel,

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölk. Då får inte amma ditt barn under behandling med ciprofloxacin, på grund av risken för missbildningar av ledbrosk och andra skadliga effekter hos det ammande barnet. Du bör rådfråga din läkare om du ammar ditt barn.

Rådfråga alltid läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Ciprofloxacin kan minska din koncentrationsförmåga. Om du lider av yrsel ska du inte köra bil eller använda maskiner vilka kräver din fulla koncentration.

Viktig information om några av innehållsämnen i Ciprofloxacin Hikma

Om du äter en saltreducerad kost ska du ta i beräkning att 100 mg Ciprofloxacin Hikma innehåller 15,4 mmol (motsvarande 354 mg) salt.

3. HUR DU ANVÄNDER CIPROFLOXACIN HIKMA

Dosering

Dosen av Ciprofloxacin Hikma baseras på infektionens svårighetsgrad och typ, känsligheten hos patogenen(erna), din ålder, vikt och njurfunktion.

Vanlig dos till vuxna är 200-400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen.

Vid svåra infektioner kan dosen ökas till en högsta dygnsdos på 1200 mg (400 mg tre gånger dagligen).

Barn och ungdomar

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

Dosjustering

Om du är äldre än 65 år kan din läkare ordinera en dos baserad på din njurfunktion och sjukdomens svårighetsgrad.

Informera din läkare om du har njurbesvär. Han/hon kan anse det nödvändigt att justera din dos på grund av nedsatt njurfunktion.

Administreringsätt och administreringsväg

Ciprofloxacin Hikma bör administreras via en kortvarig intravenös infusion (infusion i en ven) under 30 till 60 minuter.

Behandlingstid

Hur länge behandling med Ciprofloxacin Hikma skall pågå beror på infektionens svårighetsgrad, effekt under behandling och patogenens(ernas) känslighet.

Behandlingen bör fortsätta i minst tre dagar efter det att tecken på infektionen har försvunnit.

Behandlingen av akuta lunginfektioner hos barn och ungdomar med cystisk fibros pågår 10-14 dagar.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Ciprofloxacin Hikma orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar har rapporterats hos 5-14 % av patienter som behandlats med ciprofloxacin.

De mest vanligt förekommande biverkningarna påverkar mage och tarm, nervsystemet samt hud och bindväv.

För ytterligare uppgifter beträffande vissa av biverkningarna, se Avsnitt 2, "Var särskilt försiktig med Ciprofloxacin Hikma – Under eller efter behandling".

Frekvensen av biverkningar delas in i följande kategorier:

<u>Mycket vanlig</u>	Förekommer hos fler än 10 patienter
<u>Vanlig</u>	Förekommer hos fler än 1 av 10 patienter, men färre än 1 av 10 patienter
<u>Mindre Vanlig</u>	Förekommer hos fler än 1 av 1,000 patienter, men färre än 1 av 100 patienter
<u>Sällsynt</u>	Förekommer hos fler än 1 av 10,000 patienter, men färre än 1 av 1,000 patienter
<u>Mycket sällsynt</u>	Förekommer hos färre än 1 av 10,000 patienter, inklusive enstaka fall

Vanlig:

- försämrad smakupplevelse (vanligtvis reversibel efter avbrytande av behandling), yrsel, huvudvärk, sömnsvårigheter (insomni), rastlöshet (agitation), förvirring.
- illamående, diarré
- hudutslag

Mindre Vanlig:

- svampinfektion (moniliasis)
- ökat antal eosinofiler (eosinofili), minskat antal vita blodkroppar (leukopeni) vilket ökar sannolikheten för infektion
- inflammation i en ven i samband med en blodpropp (tromboflebit); venen känns vanligtvis som en öm hård tråd täckt av röd hud
- kräkningar, matsmältningsproblem, gasbildning (flatulens), aptitförlust, buksmärtor
- klåda (pruritus), punktformade hudutslag (papillomakulärt utslag), nässelutslag (urtikaria)
- ledsmärta (artralgia)
- allmän svaghetskänsla, trötthet (asteni), irritation eller smärta vid injektionsstället
- ökad halt av kreatinin eller urea i blodet, onormala leverfunktionsvärden, gallpigment i blodet (bilirubinemi) och ökade blodhalter av ett visst enzym (alkaliskt fosfatasa)
- lungemboli, andningssvårighet (dyspné), lungödem, näsblödning (epistaxis), blodupphostning (hemoptysis) och hicka.

Sällsynt:

- minskat antal röda blodkroppar (anemi), ökat antal vita blodkroppar (leukocytos), förändrade protrombinvärden (koaguleringsfaktor), minskat antal blodplättar (trombocytopeni) med blåmärken och blödningsbenägenhet, ökat antal blodplättar (trombocytos)
- svullnad i extremiteter och ansikte (perifert ödem, ansiktsödem), plötslig svullnad av ansikte eller hals med andningssvårighet och/eller klåda och utslag, ofta som en allergisk reaktion (angioneurotiskt ödem), feber på grund av läkemedelsadministrering, allvarlig allergisk reaktion vilken orsakar andningssvårighet eller yrsel (anafylaktisk reaktion)
- förhöjd blodsockerhalt (hyperglukemi)
- ångest, mardrömmar, svår depression, synvillor eller hörande av röster som inte existerar (hallucinations)
- smakförlust, förändrad känsleförmåga (parestesi), skakningar (tremor), kramper/konvulsioner (krampanfall), svår huvudvärk (migrän)
- synförändringar såsom dubbelseende (diplopi) och att se alla föremål i en viss färg (kromatopsi)
- öronringningar (tinnitus) övergående hörselörlust (i synnerhet höga frekvenser).
- hjärklappning (takykardi)
- svimning (synkope), blodkärlsvidgning (vasodilatation)
- andfäddhet (dyspné), svullnad av struphuvudet (larynx) med andningssvårigheter (larynxödem)
- svår och ihållande diarré, möjligen med blod och slem, orsakad av en svår inflammation i tjocktarmen (pseudomembranös kolit), svampinfektion i munnen (oral moniliasis)
- gulning av huden eller ögonvitrorna (ikterus) på grund av ett tillstånd där gallan inte flödar normalt från levern (kolestatisk ikterus), levernekros
- ökad känslighet mot ljus (fotosensitivitet), erytema multiforme och erytema nodosum
- myalgi (muskelsmärta), ledsjukdomar (svullna leder)
- akut njursvikt, onormal njurfunktion, vaginal sekretion på grund av en svampinfektion (vaginal moniliasis), blod i urinen (hematuri), kristaller i urinen med obehag vid vattenkastning (kristalluri), njurinfection med blod i urinen, feber och smärta i sidan (interstitial nefrit)

- transpirering

Mycket sällsynt:

- minskat antal röda blodkroppar på grund av omfattande nedbrytning av dessa celler (hemolytisk anemi), uttalad brist på blodceller (pancytopeni), drastisk minskning av antalet vita blodkroppar kännetecknat av en plötslig hög feber, mycket svår halssmärta och munsår (agranulocytos)
- ett livshotande tillstånd kännetecknat av en skapt blodtrycksfall, blekhet, rastlöshet, svag/snabb puls, fuktig hud, yrsel som en följd av svår allergi mot detta läkemedel (anafylaktisk chock), kliande hudutslag, feber, ledsvullnad, muskelsmärter, hudutslag (symptom liknande de som uppträder vid en sjukdom under namnet serumsjuka)
- störd kontroll över det egna beteendet och egna handlingar (psykotiska reaktioner vilka kan övergå i självskadande beteende)
- lukttörningar (parosmi), förlust av luktförnimmelse (anosmi, lukten återvänder vanligtvis efter behandlingens avslutande), konvulsioner (grand mal-anfall), onormal (ostadig) gång, förhöjt skalltryck (intrakranial hypertension), koordinationsförlust (ataxi), ökad känslighet för stimulering (hyperestesi), stelhet (hypertoni)
- oregelbunden hjärtrytm (ventrikulär arytmi), onormal elektrokardiogramkurva, livshotande ökning av hjärtrytm (torsades de pointes). Dessa biverkningar förekommer övervägande hos patienter vid risk för vissa hjärtsjukdomar.
- inflammation i blodkärl (vaskulit) kännetecknat av: små prickar orsakade av blödning i huden (petecccia), blodiga blåsor (hemorrhagiska blåsor), hudknottor (papula), bildning av sårskorpa (död vävnad som ömsas från (faller av) frisk hud)
- svampinfektioner i magtarmsystemet (gastrointestinal moniliasis), bukspottskörtelinflammation (pankreatit)
- leverinflammation (hepatit), nedbrytning av levervävnad (levernekros, mycket sällan ledande till livshotande leversvikt) hudutslag med röda (fuktiga) oregelbundna prickar (erytema (exsudativum) multiforme), ömmande blåaktiga röda knottor (erytema nodosum), allvarliga tillstånd med (hög) feber, röda prickar på huden, ledsmärter och/eller ögoninfektioner (Stevens-Johnsons syndrom), allvarligt tillstånd med feber och blåsor på huden/fjällning av hud (Lyells syndrom), små lilaaktiga röda prickar (petecccia)
- seninflammation (tendinit, särskilt i hälsenan), delvis eller fullständiga senrupturer (särskilt av hälsenan), försämring av symtom av myasthenia gravis (en särskild form av muskelsvaghet), muskelsmärter, inflammation i senskidan (tenosynovit).
- ökad blodhalt av amylas (enzym som bryter ned stärkelse) och lipas (enzym som bryter ned fetter).
- svaghet (asteni), en övergående nedsatt njurfunktion till övergående njursvikt.

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

5. HUR CIPROFLOXACIN HIKMA 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 sprutan i ytterkartongen fram till användning. Ljuskänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är ciprofloxacinlaktat.

Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller 200 mg ciprofloxacin.

Övriga innehållsämnen är mjölksyra (E270), natriumklorid, saltsyra (E507) för pH-justering och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ciprofloxacin Hikma är en steril, klar och färglös till svagt gul lösning för infusion.

Den är förpackat i en typ I injektionsflaska av klart, ofärgat glas som innehåller 100 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Tfn: +351 219 608 410

Fax: +351 219 615 102

geral@hikma.pt

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren för försäljning.

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike – 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

Förenade kungariket – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion

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

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Använd endast klar lösning och oskadade behållare. Ska användas omedelbart efter att injektionsflaskan har öppnats. Endast för engångsbruk.

Ej använd lösning samt injektionsflaskan ska hanteras enligt gällande föreskrifter.

Ciprofloxacin Hikma är kompatibel med isoton natriumkloridlösning, Ringers lösning, Ringers laktatlösning, 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 och 10 % fruktoslösning. Kompatibilitet med dessa lösningar har påvisats i ciprofloxacin-koncentrationer på 1 mg/ml. Kemisk och fysisk stabilitet efter öppnande har visats omedelbart efter utspädning, efter 24 timmar vid 2-8°C och efter 24 timmar vid rumstemperatur. Såvida inte kompatibilitet har påvisats ska infusionslösningen alltid administreras separat.

Den utspädda lösningen ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på partiklar och missfärgning. Den utspädda lösningen ska vara klar.