

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER), 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>Läkemedlets namn Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Storbritannien	Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-400 Roskilde Danmark		Ciprofloxacin	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	50 ml, 100 ml, 200 ml
Danmark		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-400 Roskilde Danmark	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	50 ml, 100 ml, 200 ml
Finland		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-400 Roskilde Danmark	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	50 ml, 100 ml, 200 ml
Norge		Nycomed Pharma AS Drammersveien 852 NO-1372 Norge	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	50 ml, 100 ml, 200 ml
Sverige		Nycomed AB Tegeluddsvägen 17-21 S-102 53 Stockholm Sverige	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Infusionsvätska, lösning	Intravenös användning	50 ml, 100 ml, 200 ml

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV Ciprofloxacin Nycomed och synonymer (se bilaga 1)

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

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

Under hänskjutningsförfarandet ombads den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning att

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

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

Till stöd för den rekommenderade doseringen 200–400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner lade den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning fram omfattande vetenskapliga bevis. Ett stort antal publicerade studier har visat på effekten och säkerheten hos ciprofloxacin vid användning av den intravenösa dosen 200–400 mg två gånger dagligen och motsvarande orala dosering på 250–500 mg två gånger dagligen vid behandling av urinvägsinfektioner. Ytterligare litteratursökningar visade att endast en liten del av den publicerade litteraturen nämner användningen av 100 mg intravenöst ciprofloxacin två gånger dagligen. Martindale t.ex. uppger att den vanliga intravenösa dosen för vuxna är 100 mg till 400 mg två gånger dagligen, men att doserna inte är specifikt relaterade till behandlingen av urinvägsinfektioner. Ingen klinisk studie av 100 mg intravenöst två gånger dagligen för behandling av komplicerade urinvägsinfektioner identifierades.

Medicinsk praxis vid behandling av urinvägsinfektioner med ciprofloxacin har ändrats och utvecklats sedan det första godkännandet 1987. Den rekommenderade doseringen på 200–400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen är i överensstämmelse med nuvarande medicinsk praxis och stöds av den framlagda publicerade litteraturen från mitten av 1990-talet och fram till idag.

Dessutom har ett dosberoende kliniskt svar hos fluorokinoloner visats vid behandling av komplicerad UVI i en klinisk studie av Frankenschmidt et al (1). Enligt farmakodynamiska studier uppvisar ciprofloxacin, liksom övriga fluorokinoloner, en koncentrationsberoende avdödning. Sålunda är AUC över MIC avgörande för effekten och det är därför viktigt att stora koncentrationer uppnås på platsen för målpatorgenerna. Fluorokinolonernas antimikrobiella aktivitet i urin minskas beroende på pH och olika lösningar, huvudsakligen katjoner. Vid komplicerad UVI kan dessutom bildning av biofilm spela en viktig roll, där patogenernas känslighet minskat flerfaldigt jämfört med planktonceller eller rena kulturceller. Naber et al (2) fastställde den baktericida titern i urinen (UBT) hos olika fluorokinoloner *ex vivo* och fann att hos en mycket känslig stam av *E. coli* skulle en låg dos ciprofloxacin, t.ex. 100 mg två gånger dagligen, kunna vara tillräcklig för behandling av okomplicerad UVI, medan det på grund

av *Pseudomonas aeruginosa* krävs en dos på minst 500 mg ciprofloxacin två gånger dagligen (motsvaras av 400 mg intravenöst två gånger dagligen) för behandling av komplicerad UVI.

Det har visats att exponering för kinoloner vid subinhibitoriska koncentrationer signifikant ökar mutationsfrekvensen hos *E. coli*, stafylokokker, pneumokocker och *Mycobacterium* spp., liksom selektion av resistens *per se* (3). Ledande experter på området framhåller för närvarande betydelsen av att använda doser av fluorokinoloner som leder till koncentrationer *in vivo* som överskrider mutant prevention concentrations (de koncentrationer som behövs för att förhindra mutantselektion) för att sålunda undvika förstastegsmutanter.

En adekvat dosering för att uppnå optimal klinisk effekt och för att förhindra utveckling av antimikrobiell resistens är därför viktig både för den enskilda patienten och för samhället, i synnerhet mot bakgrund av den nuvarande ökningen av resistenta uropatogener.

Till stöd för den föreslagna maximala dosen på 1 200 mg (400 mg tre gånger dagligen) i stället för 800 mg, hänvisade den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning till den publicerade litteraturen.

Inga kliniska studier av behandling av komplicerade eller livshotande urinvägsinfektioner med den föreslagna maximala höga intravenösa dosen på 1 200 mg [eller 1 500 mg peroralt] ingick eller gicks igenom. Framlagda publicerade data visade emellertid på säkerhet och effekt hos ciprofloxacin i sådana höga doser (daglig dos med eller utan övergång till oral behandling som alternativ, vid olika allvarliga och livshotande infektioner [svår lunginflammation, neutropeni, akuta bakteriella exacerbationer av kronisk bronkit, komplicerade samhällsförvärvade ytliga och djupare hudinfektioner, infektioner hos cancerpatienter och bakteriemi]). Behandlingen tolererades väl och den vanligast förekommande biverkningen var gastrointestinala störningar. Frekvensen av sannolika och/eller möjliga läkemedelsrelaterade biverkningar skilde sig inte signifikant mellan ciprofloxacinbehandlade patienter och jämförelsegrupperna.

Mot bakgrund av den ökande frekvensen av kinolonresistens hos patogener i urinen i Europa anses därför en optimal dosering viktig, eftersom underdosering kan leda till ett nedsatt kliniskt svar och utgör risk för utveckling av resistensstammar. Resistensutveckling styrs förutom av den absoluta kvantitativa användningen av medel av kinolontyp även av farmakokinetiska och farmakodynamiska (PK/PD) faktorer. Aktuella PK/PD-data betonar vikten av adekvat dosering för att begränsa resistensutveckling.

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

Referenser (alla som redovisats finns inte med nedan)

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.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN(-ERNA)

CHMP förordar att godkännande för försäljning beviljas och att produktresumén, märkningen och bipacksedeln i referensmedlemsstaten ändras, vilka återfinns i bilaga III till Ciprofloxacin Nycomed och synonymer (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Den publicerade litteraturen och presenterade resistensdata ger tillräckliga skäl, både ur effekt- och säkerhetssynpunkt, för en dosering på 200–400 mg ciprofloxacin två gånger dagligen för behandling av komplicerad urinvägsinfektion.
- Denna produkt är en lösning som är avsedd för intravenös infusion och skall därför begränsas till behandling av komplicerade urinvägsinfektioner.
- Att döma av publicerade data som, för den föreslagna maximala dosen på 400 mg intravenöst tre gånger dagligen som maximal dos, visat en överlägsen prevention av antibiotikaresistens utan signifikant ökning av biverkningar vid allvarliga och livshotande infektioner i andra organsystem, finns det inte skäl att dra slutsatsen att denna gynnsamma risk/nytta-profil skulle avvika signifikant vid behandling av komplicerade urinvägsinfektioner.

BILAGA III

ÄNDRINGAR I PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

Följande text ska införas i produktresumén:

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av följande infektioner orsakade av ciprofloxacin känsliga organismer hos vuxna när oral terapi inte är möjlig eller inte tillförlitlig:

- Pneumoni orsakad av aeroba gramnegativa bakterier. Ciprofloxacin är inte lämpligt vid behandling av pneumoni orsakad av *S. pneumoniae*.
- Komlicerade urinvägsinfektioner
- Prostatit
- Bakteriell enterit
- Hud- och mjukdelinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
- Osteomyelit
- Intraabdominella infektioner (vid blandinfektioner med anaeroba bakterier ska ciprofloxacin kombineras med ett antibiotikum som är effektivt mot anaerober)
- Infektioner hos immunsupprimerade patienter

Barn och ungdomar

Akut pulmonell exacerbation av cystisk fibros hos barn och ungdomar (5-17 år) orsakad av *Pseudomonas aeruginosa*.

Ciprofloxacin Nycomed är inte indicerat för andra infektioner hos denna åldersgrupp.

Officiella riktlinjer beträffande lämplig användning av antibakteriella medel bör beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen av intravenöst givet ciprofloxacin bestäms av infektionens svårighetsgrad och typ, känsligheten hos de(n) orsakande organismen/organismerna och patientens ålder, vikt och njurfunktion.

Det rekommenderade doseringsintervallet för vuxna och olika typer av infektioner ges i tabellen nedan. Doseringsintervallet för vuxna är vanligen 200-400 mg två gånger dagligen. Vid mycket svåra eller livshotande infektioner kan doseringen ökas till 400 mg tre gånger dagligen. Produkten kan ges som en direkt infusion och administreras som en kortvarig infusion under 30–60 minuter. Dosen om 400 mg bör administreras under 60 minuter. Initial intravenös administrering kan följas av peroral behandling. Produkten ska inte blandas med andra läkemedel som är kemiskt eller fysikaliskt instabila vid pH 3,9–4,5 (se avsnitt 6.2). Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml infusionsvätska, lösning har visats vara kompatibel med Ringer-lösning, 0,9% natriumkloridlösning, 5% och 10% glukoslösningar, glukos-/salt- och fruktoslösning 10%. Om kompatibiliteten inte är dokumenterad ska infusionsvätskan alltid administreras separat. Oanvänt läkemedel ska kasseras omedelbart efter användning.

Vuxna

Följande doser rekommenderas för specifika infektionstyper:

Indikation	Dos intravenöst (mg ciprofloxacin)
Pneumoni orsakad av aeroba gramnegativa bakterier	200-400 mg två gånger dagligen
Komlicerad urinvägsinfektion	200-400 mg två gånger dagligen
Övre och nedre luftvägsinfektion (beroende på svårighetsgrad och känslighet hos den orsakande organismen)	200-400 mg två gånger dagligen
Patienter med cystisk fibros med pseudomonal nedre RTI*	400 mg två gånger dagligen
Andra infektioner (angivna i avsnitt 4.1)	200-400 mg två gånger dagligen

* Även om farmakokinetiken hos ciprofloxacin är oförändrad hos vuxna patienter med cystisk fibros, bör patienternas låga kroppsvikt beaktas vid dosbestämning.

Nedsatt njurfunktion

Följande dosjusteringar rekommenderas:

Kreatininclearance ml/minut	Rekommenderad dosjustering
31-60 i kreatininclearance (serumkreatinin 120-170 µmol/l)	Maximalt 800 mg intravenöst dagligen, uppdelat på två doser
≤ 30 i kreatininclearance (serumkreatinin > 175 µmol/l)	Maximalt 400 mg intravenöst dagligen*

* Patienter som får hemodialys: På dagen för dialys ska dosen av Ciprofloxacin Nycomed ges intravenöst efter dialysen.

Kontroll av läkemedelshalterna i serum är det mest pålitliga underlaget för dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Äldre

Även om serumnivåerna av ciprofloxacin är högre hos äldre krävs ingen dosjustering.

Ungdomar och barn

Ciprofloxacin Nycomed rekommenderas inte till barn under 18 år.

I likhet med andra läkemedel i den här gruppen har ciprofloxacin visat sig orsaka artropati i viktbärande leder hos unga djur.

Dock har analys av tillgängliga säkerhetsdata från användning av ciprofloxacin hos patienter under 18 år, av vilka majoriteten hade cystisk fibros, inte visat några läkemedelsrelaterade brosk- eller ledsador.

Kliniska och farmakokinetiska data stödjer användning av ciprofloxacin hos barn med cystisk fibros (5–17 år) med akut pulmonell exacerbation associerad med infektion av *P. aeruginosa*, med en dos om 10 mg/kg intravenöst tre gånger dagligen (maximal daglig dos 1200 mg), se avsnitt 4.4 och 5.2. Infusionen ska administreras under 60 minuter.

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG {50 ml injektionsflaska, 100 ml och 200 ml injektionsflaska}****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
Ciprofloxacin

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

1 ml: Ciprofloxacinlaktat motsvarande 2 mg ciprofloxacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Saltsyra, mjölksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
50 ml injektionsflaska
100 ml injektionsflaska
200 ml injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd inte läkemedlet om det innehåller kristaller.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

All oanvänd produkt ska kasseras omedelbart efter användning.

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

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**ETIKETT {50 ml injektionsflaska, 100 ml injektionsflaska och 200 ml injektionsflaska }****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
iv

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 ml
100 ml
200 ml

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

Följande text ska införas i bipacksedeln:

1. VAD CIPROFLOXACIN NYCOMED ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Ciprofloxacin är ett antibiotikum som tillhör en grupp som kallas kinoloner. Det verkar genom att döda bakterier som kan orsaka infektioner.

Ciprofloxacin Nycomed används för att behandla flera typer av infektioner hos vuxna såsom lunginflammation, vissa typer av urinvägsinfektioner, infektioner i prostata, infektioner i buken och runt tarmen, vissa hudinfektioner, infektioner i skelettet och infektioner hos patienter med dåligt immunsystem.

Ciprofloxacin Nycomed kan också användas för att behandla vissa typer av infektioner i lungorna hos barn och ungdomar (5–17 år) med cystisk fibros.

3. HUR DU ANVÄNDER CIPROFLOXACIN NYCOMED

Ciprofloxacin Nycomed ges av din läkare eller en specialist.

Dosen och behandlingens längd beror på infektionens svårighetsgrad och typ. Det är viktigt att du fullföljer hela behandlingen även om du känner dig bättre efter några få dagar, annars kan dina symtom återkomma.

Vuxna

Komplicerade infektioner i urinvägarna, luftvägsinfektioner, lunginflammation och andra infektioner 200-400 mg två gånger dagligen.

Vid mycket svåra eller livshotande infektioner kan dosen ökas till maximalt 1200 mg dagligen, vilket ges som 400 mg tre gånger dagligen.

Barn och ungdomar (5-17 år)

Vissa typer av infektioner i lungorna hos barn med cystisk fibros

10 mg/kg tre gånger dagligen (maximal daglig dos 1200 mg) eller 10 mg/kg intravenöst tre gånger dagligen (maximal daglig dos 1200 mg) följt av 20 mg/kg via munnen två gånger dagligen (maximal daglig dos 1500 mg).

Behandlingstid

Vuxna

Den normala behandlingstiden är mellan 5 och 7 dagar, men kan vara längre om infektionen är ihållande eller svår.

Barn och ungdomar (5–17 år): Behandlingens varaktighet vid vissa infektioner i lungorna hos barn och ungdomar med cystisk fibros är 10–14 dagar.