

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä sisältää siprofloksasiinivetysulfaattia vastaten 2 mg siprofloksasiinia.

100 ml liuosta sisältää 200 mg siprofloksasiinia.

200 ml liuosta sisältää 400 mg siprofloksasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

Liuoksen pH: 4,0–4,9

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava saatavilla oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

Lisäksi on otettava huomioon antibakteeristen lääkevalmisteiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

#### Aikuiset

- Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat alahengitysteiden infektiot:
  - keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaihe. Keuhkohtaumataudin (COPD) pahenemisvaiheessa Ciprofloxacin Fresenius Kabi -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista.
  - kystiseen fibroosiin ja bronkiektasiaan liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot
  - pneumonia
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin akuutti paheneminen varsinkin, jos aiheuttajana on gramnegatiivinen bakteeri
- Virtsatieinfektiot
  - Akuutti pyelonefriitti
  - Komplisoitunut pyelonefriitti
  - Bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- Sukupuolielinten infektiot
  - Lisäkives-kivestulehdus, mukaan lukien herkün *Neisseria gonorrhoeae*-bakteerin aiheuttamat tapaukset

- Sisäsynnytintulehdus, mukaan lukien herkän *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset.
  - Maha-suolikanavan infektiot (ns. turistiripuli)
  - Vatsansisäiset infektiot
  - Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
  - Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
  - Luuston ja nivelten infektiot
  - Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).
- Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi.

### Lapset ja nuoret

- *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamat bronkopulmonaaliset infektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- Komplisoituneet virtsatieinfektiot ja akuutti pyelonefriitti
- Keuhkopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan käyttää myös vaikeiden infektioiden hoitoon lapsilla ja nuorilla, jos se katsotaan tarpeelliseksi.

Hoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

Annos määritetään käyttöaiheen, infektion vaikeusasteen ja infektiokohdan, taudinaiheuttajien siprofloksasiiniherkkyyden, potilaan munuaistoiminnan sekä lapsilla ja nuorilla potilaan painon perusteella.

Hoidon kesto määritetään sairauden vaikeusasteen sekä sen kliinisen kulun ja bakteriologisen etenemisen perusteella.

Suonensisäisen hoidon jälkeen voidaan siirtyä oraaliseen hoitoon, jos se lääkärin mielestä on aiheellista. Oraalinen hoito on aloitettava mahdollisimman pian suonensisäisen hoidon jälkeen. Vaikeissa tapauksissa tai jos potilas ei kykene ottamaan tabletteja (esim. enteraalista ravintoa saavat potilaat), suositellaan hoidon aloittamista laskimoon annettavalla siprofloksasiinilla, kunnes voidaan siirtyä annosteluun suun kautta.

Tiettyjen bakteerien (esim. *Pseudomonas aeruginosa*-, *Acinetobacter*- ja *Staphylococci*-bakteerien) aiheuttamien infektioiden hoito saattaa edellyttää suurempia siprofloksasiiniannoksia ja samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Tiettyjen infektioiden (esim. sisäsynnytintulehdus, vatsansisäiset infektiot, neutropeniaa sairastavien potilaiden infektiot sekä luuston ja nivelten infektiot) hoito saattaa edellyttää samanaikaista muuta sopivaa antibakteerista hoitoa taudinaiheuttajasta riippuen.

Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin akuutti pahenemisvaihe	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
	Krooninen märkäinen välikorvatulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
	Pahanlaatuinen ulkorkorvatulehdus	3 x 400 mg	28 vrk–3 kk
Virtsatieinfektiot	Akuutti ja komplisoitunut pyelonefriitti	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–21 vrk, mutta hoitoa voi jatkaa yli 21 vrk tietyissä erityistapauksissa (esim. absessi)
	Bakteeriperäinen eturauhastulehdus	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	2–4 viikkoa
Sukupuolielinten infektiot	Lisäkives-kivestulehdus ja sisäsynnytintulehdus, mukaan lukien herkän <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteerin aiheuttamat tapaukset	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Vähintään 14 vrk
Maha-suolikanavan infektiot ja vatsansisäiset infektiot	Bakteeriperäinen ripuli, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp.-bakteeri, lukuun ottamatta <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyyppiä, turistiripulin empirinen hoito	2 x 400 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyypin aiheuttama ripuli	2 x 400 mg	5 vrk
	<i>Vibrio cholerae</i> -bakteerin aiheuttama ripuli	2 x 400 mg	3 vrk
	Lavantauti	2 x 400 mg	7 vrk
	Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat vatsansisäiset infektiot	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	5–14 vrk
Gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Luuston ja nivelten infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	enintään 3 kk

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
Neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoito, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi. Siprofloksasiinin lisäksi potilaalle on annettava muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu	2 x 400 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu

### Pediatriset potilaat

Käyttöaiheet	Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy mahdollisesti oraalinen hoito-ohjaus)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -bakteerin aiheuttamat bronkopulmonaaliset infektiot kystistä fibroosia sairastavilla potilailla	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti	3 x 6 mg/painokilo – 3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–21 vrk
Keuhkopernarutolle altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Hoito on aloitettava mahdollisimman pian, kun altistumista epäillään tai se on vahvistettu	2 x 10 mg/painokilo – 2 x 15 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	60 vrk siitä, kun <i>Bacillus anthracis</i> -bakteerille altistuminen on vahvistettu
Muut vaikeat infektiot	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	Infektion tyypin mukaan

### Iäkkäät

Iäkkäille henkilöille määrättävä lääkeannos on valittava infektion vaikeusasteen ja kreatiniinipuhdistuman perusteella.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositellut aloitus- ja ylläpitoannokset:

Kreatiniinipuhdistuma [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	Seerumin kreatiniini [µmol/l]	Suonensisäinen annos [mg]
≥ 60	< 124	Ks. tavallinen annostus
30–60	124–168	200–400 mg 12 tunnin välein
< 30	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein
Hemodialyysipotilaat	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein

		(dialyysin jälkeen)
Peritoneaalidialyysipotilaat	> 169	200–400 mg 24 tunnin välein

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Annostusta munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu.

#### Antotapa

Tarkista Ciprofloxacin Fresenius Kabi silmämääräisesti ennen sen antamista. Jos liuos on sameaa, sitä ei saa käyttää.

Siprofloksasiini annetaan infuusiona laskimoon. Lapsilla infuusion kesto on 60 minuuttia.

Aikuisilla infuusion kesto on 60 minuuttia kun Ciprofloxacin Fresenius Kabi -annos on 400 mg, ja 30 minuuttia kun Ciprofloxacin Fresenius Kabi -annos on 200 mg. Hidas infuusio suureen verisuoneen helpottaa hoitoa potilaan kannalta ja vähentää verisuonen ärtymisen riskiä. Infuusioliuoksen voi infusoida suoraan tai muihin yhteensopiviin infuusioliuoksiin sekoitettuna (ks. kohta 6.6).

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Siprofloksasiinin käyttöä on vältettävä potilailla, joille on aikaisemmin tullut vakavia haittavaikutuksia kinolonia tai fluorokinolonia sisältävistä valmisteista (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden hoito siprofloksasiinilla voidaan aloittaa vain silloin, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole ja huolellisen hyöty-riski-arvioinnin jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

#### Pitkittyneet, toimintakykyä haittaavat ja mahdollisesti pysyvät vakavat lääkkeen aiheuttamat haittavaikutukset

Kinolonia ja fluorokinolonia saaneilla potilailla on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri järjestelmiin, toisinaan useampiin (luusto ja lihakset, hermosto, psyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Siprofloksasiinin ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteiden määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

#### Potilaat, joilla on myasthenia gravis

Siprofloksasiinia on käytettävä varoen myasthenia gravis -potilaiden hoitoon, sillä oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

#### Aortan aneurysma ja dissekaatio ja sydämen läppävuoto/läppäinsuffisienssi

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aorta- ja hiippaläppävuodon riski on kohonnut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen. Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffiensiä (katso kohta 4.8).

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt

aneurysmasairauksia tai synnynnäisiä sydänlappäsairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio tai sydänlappäsairaus, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa

- sekä aortan aneurysman tai dissekaation että sydänlappävuotoa/lappäinsuffiensiä (esimerkiksi sidekudosten sairauksia kuten Marfanin oireyhtymä tai Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Turnerin oireyhtymä, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, reumatoidiartriitti tai lisäksi
- aneurysman ja dissekaation (esimerkiksi verenkiertohäiriöitä kuten Takayasun arteriitti tai jättisoluarteriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/lappäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

Aortan aneurysman ja dissekaation sekä niiden repeämisen riski voi kohota myös potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti systeemisillä kortikosteroideilla.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

Potilaita on kehoitettava ottamaan välittömästi yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos heillä ilmenee akuuttia hengenahdistusta, uutena oireena esiintyvää sydämentykytystä tai vatsan tai alaraajojen turvotusta.

Vaikeat infektiot sekä gramnegatiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot  
Siprofloksasiini ei sovellu vaikeiden infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa on käytettävä siprofloksasiinin lisäksi muuta sopivaa antibakteerista hoitoa.

Streptokokin (mukaan lukien *Streptococcus pneumoniae*) aiheuttamat infektiot  
Siprofloksasiinia ei suositella streptokokki-infektioiden hoitoon, sillä teho ei ole riittävä.

#### Sukupuolielinten infektiot

Lisäkives-, kives- ja sisäsynnytintulehdukset voivat olla fluorokinolonille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* -isolaattien aiheuttamia. Lisäkives-kivestulehduksen ja sisäsynnytintulehduksen empiirisessä hoidossa tulisi siprofloksasiinin käyttöä harkita vain yhdessä toisen antibakteerisen lääkkeen (esim. kefalosporiinin) kanssa, ellei siprofloksasiinille resistenttiä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois paikallisten esiintyvyystietojen perusteella. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

#### Virtsatieinfektiot

*Escherichia coli* (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinolonille vaihtelee Euroopan Unionin alueella. Lääkkeen määrääjää neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia coli* paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys.

#### Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektiosta on vähän saatavilla.

#### Turistiripuli

Siprofloksasiinia valittaessa tulee huomioida relevanttien taudinaiheuttajien siprofloksasiiniresistenssi niissä maissa, joihin matka on suuntautunut.

#### Luuston ja nivelten infektiot

Siprofloksasiinia on käytettävä yhdessä muiden mikrobilääkkeiden kanssa perustuen mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

### Keuhkopernarutto

Käyttö ihmisillä perustuu *in vitro* -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruton hoitoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (*consensus documentation* -aineistoon).

### Näköhäiriöt

Jos potilaan näkö heikkenee tai ilmenee muita silmäoireita, silmälääkärinä on konsultoitava välittömästi.

### Pediatriset potilaat

Siprofloksasiinia tulee käyttää lasten ja nuorten hoitoon olemassa olevien virallisten ohjeiden mukaan. Siprofloksasiinihoidon voi aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta lasten ja nuorten kystisen fibroosin ja/tai vaikeiden infektioiden hoidosta.

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokki: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittivat, että lääkevalmisteeseen liittyväksi epäillyn artropatian (todettu niveliin liittyvien kliinisten merkkien ja oireiden perusteella) insidenssit päivän +42 kohdalla ovat 7,2 % ja 4,6 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian insidenssit seurannassa 1 vuoden kohdalla olivat vastaavasti 9,0 % ja 5,7 %. Lääkevalmisteeseen liittyvän artropatian esiintyvyyden lisääntymisessä ei ilmennyt tilastollisesti merkittäviä eroja ryhmien välillä. Nivelissä ja/tai niitä ympäröivissä kudoksissa mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten vuoksi ennen hoidon aloittamista on suoritettava perusteellinen hyöty/riski-arvio (ks. kohta 4.8).

### Kystiseen fibroosiin liittyvät bronkopulmonaaliset infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 5–17-vuotiaita lapsia ja nuoria. 1–5-vuotiaiden lasten hoidosta on vain vähän kokemusta.

### Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja pyelonefriitti

Siprofloksasiinin käyttöä virtsatieinfektioiden hoitoon on harkittava, kun muut hoidot eivät sovi potilaalle. Hoitopäätöksen tulee perustua mikrobiologisten tutkimusten tuloksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana 1–17-vuotiaita lapsia ja nuoria.

### Muut vaikeat spesifiset infektiot

Muut vaikeat spesifiset infektiot virallisten ohjeiden mukaan ja perusteellisen riski-hyötyarvion perusteella, kun muita hoitoja ei voida antaa, tai kun käyttöön vakiintuneet hoidot eivät ole tehonneet ja kun mikrobiologisten tutkimusten tulokset osoittavat, että siprofloksasiinin käyttö on aiheellista. Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vaikeiden spesifisten infektioiden hoitoon ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, ja kliininen kokemus sen käytöstä on vähäistä. Hoitoa on siksi annettava varoen tälle potilasryhmälle.

### Yliherkkyys

Yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita mukaan lukein anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot, saattaa esiintyä kerta-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.8) ja ne voivat olla henkeä uhkaavia. Jos tällaisia reaktioita esiintyy, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja lääketieteellinen hoito aloitettava.

### Jännetulehdus ja jännerepeämä

Siprofloksasiinia ei saa yleensä antaa potilaille, joille on aiemmin ilmaantunut kinolonihoidon liittyviä jännesairauksia tai -oireita. Siprofloksasiinia voidaan kuitenkin määrätä erittäin harvinaisissa tapauksissa myös tällaisille potilaille tiettyjen vaikeiden infektioiden hoitoon vakiintuneen hoidon epäonnistuttua tai bakteeriresistenssin vuoksi, kun päätös perustuu sairauden aiheuttaneen organismin mikrobiologiseen tutkimukseen ja riski-hyötyarvioon, ja mikrobiologiset tulokset osoittavat siprofloksasiinin käytön perustelluksi.

Jännetulehdusta ja jännerepeämää (erityisesti mutta ei rajoittuen akillesjänteeseen), joka on toisinaan molemminpuolista, saattaa ilmaantua jopa 48 tunnin sisällä kinoloni- ja fluorokinolonihoidon aloittamisesta. Niiden on raportoitu ilmaantuneen jopa useiden kuukausien kuluttua hoidon lopettamisesta. Jännetulehduksen ja jännerepeämän riski on kohonnut iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, elinsiirteen saaneilla potilailla sekä potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti kortikosteroideilla. Tästä syystä samanaikaista hoitoa kortikosteroideilla on vältettävä.

Jännetulehduksen ensimerkkien (esim. kivulias turvotus, tulehdus) ilmaantuessa siprofloksasiinihoito on keskeytettävä ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Oireileva(t) raaja(t) on hoidettava asianmukaisesti (esim. immobilisaatio). Kortikosteroideja ei pidä käyttää, jos havaitaan tendinopatian merkkejä.

#### Valoyliherkkyys

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan valoyliherkkyysreaktioita. Siprofloksasiinia saavia potilaita on neuvottava välttämään pitkäaikaista altistumista voimakkaalle auringonvalolle tai UV-säteilylle hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

#### Kouristuskohtaukset

Muiden kinolonien tavoin siprofloksasiinin tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskynnystä. Epileptisen kohtauksen pitkittymistä (*status epilepticus*) on raportoitu joissakin tapauksissa. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

#### Psyykkiset reaktiot

Ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen saattaa esiintyä myös psyykkisiä reaktioita. Masennus tai psykoosi saattaa aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa itsetuhoajatuksia, jotka johtavat itsemurhayritykseen tai itsemurhaan. Tällaisissa tapauksissa siprofloksasiinihoito on keskeytettävä.

#### Perifeerinen neuropatia

Kinoloneja ja fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu sensorista tai sensomotorista polyneuropatiaa, joka on aiheuttanut parestesioita, hypoestesiaa, dysestesiaa ja lihasheikkoutta. Siprofloksasiinihoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärielle ennen hoidon jatkamista, jos heille ilmaantuu neuropatian oireita, kuten kipua, polttelua, pistelyä, tunnottomuutta tai lihasheikkoutta, jotta mahdollisesti pysyvän sairauden kehittyminen voidaan estää (ks. kohta 4.8).

#### Sydämen toimintahäiriöt

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien Ciprofloxacin Fresenius Kabi, potilaille, joiden QT-ajan pitenemisriski on tunnettu, esimerkiksi:

- potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä
- potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmän IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet)
- potilaille, joilla on hoitamaton elektrolyyttihäiriö (esim. hypokalemia, hypomagnesemia)
- potilaille, joilla on sydänsairaus (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, bradykardia).

Naiset ja iäkkäät voivat olla herkempiä QTc-aikaa pidentäville lääkkeille. Siksi näillä potilailla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien Ciprofloxacin Fresenius Kabi. (Ks. kohdat 4.2 Iäkkäät, 4.5, 4.8 ja 4.9)

#### Dysglykemia

Kuten muitakin kinoloneja käytettäessä, on veren glukoosipitoisuuden häiriöitä – sekä hypoglykemiaa että hyperglykemiaa – raportoitu (ks. kohta 4.8) useimmiten diabetespotilailla, jotka ovat käyttäneet samaan aikaan veren glukoosipitoisuutta pienentävää suun kautta otettavaa lääkettä (esim. glibenklamidia) tai insuliinia. Hypoglykemian aiheuttamia koomatapauksia on raportoitu. Kaikilla diabetespotilailla suositellaan huolellista veren glukoosipitoisuuden seurantaa.



### Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa tai jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibiootikoliittiin (henkeä uhkaava, mahdollisesti kuolemaan johtava tila) ja edellyttää välitöntä hoitoa (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoito on tällöin keskeytettävä heti ja sopiva hoito on aloitettava. Suolen peristaltikkaa vähentävien lääkkeiden käyttö tällaisessa tilanteessa on vasta-aiheista.

### Munuaiset ja virtsatiet

Siprofloksasiinihoitoon liittyvää kristalluriaa on todettu (ks. kohta 4.8). Siprofloksasiinihoitoa saavien potilaiden nesteytyksestä on huolehdittava ja virtsan liiallista emäksisyyttä on vältettävä.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Siprofloksasiini erittyy suuressa määrin muuttumattomana munuaisten kautta. Siksi annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla potilaalle, jonka munuaisten toiminta on heikentynyt, jotta siprofloksasiinin kertymisestä koituvat haittavaikutukset eivät lisääntyisi.

### Maksa ja sappi

Siprofloksasiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksanekroosia ja henkeä uhkaavaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy maksasairauden oireita (kuten ruokahaluttomuutta, keltaisuutta, virtsan tummumista, kutinaa ja vatsan arkuutta).

### Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutos

Siprofloksasiinin on todettu aiheuttavan hemolyyttisiä reaktiota glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta kärsivillä potilailla. Siprofloksasiinin käyttöä tulisi välttää näillä potilailla, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Tällaisissa tapauksissa mahdollista hemolyyysin esiintymistä on tarkkailtava.

### Resistenssi

Siprofloksasiinihoidon aikana tai sen jälkeen siprofloksasiinille resistenssiä osoittava bakteeri voidaan mahdollisesti eristää, oli sitten kyseessä kliinisesti selvä superinfektio tai ei. Siprofloksasiinihoito saattaa aiheuttaa siprofloksasiinille resistenttien bakteerikantojen valikoitumista. Näin voi käydä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa ja sairaalaperäisten infektioiden yhteydessä ja/tai hoidettaessa *Staphylococcus*- ja *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamia infektoita.

### Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin, duloksetiinin, agomelatiinin) pitoisuutta seerumissa. Tällaisia valmisteita samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa käyttävien potilaiden tilaa on siksi seurattava tarkasti yliannostuksen kliinisten oireiden varalta ja tällaisten valmisteiden, esim. teofylliinin, pitoisuus seerumissa saattaa myös olla tarpeen määrittää (ks. kohta 4.5). Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

### Metotreksaatti

Siprofloksasiinin ja metotreksaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

### Yhteisvaikutukset bakteerikokeissa

Siprofloksasiinilla on jonkin verran tehoa *in vitro* joihinkin mykobakteerilajeihin, ja siksi *Mycobacterium tuberculosis* -kokeista voidaan saada negatiivisia tuloksia mikäli potilas, jolta näyte otetaan parhaillaan käyttää siprofloksasiinia.

### Injektiopaikan reaktiot

Siprofloksasiinin suonensisäiseen antoon käytetyissä injektioaikoissa on todettu paikallisia reaktioita. Reaktioita esiintyy tavallista useammin, jos infuusioaika on 30 minuuttia tai vähemmän. Reaktiot

voivat olla paikallisia ihoreaktioita, jotka häviävät nopeasti infuusion päätyttyä. Infuusioiden käyttö ei ole vasta-aiheista tällaisten reaktioiden jälkeen, paitsi jos reaktio toistuu tai pahenee.

#### NaCl-rasitus

Tämä lääkevalmiste sisältää 347 mg natriumia per 100 ml, joka vastaa 17 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin

##### QT-aikaa tunnetusti pidentävät lääkkeet

Muiden fluorokinolonien tavoin myös siprofloksasiinia on käytettävä varoen potilaalle, joka käyttää QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet) (ks. kohta 4.4).

##### Probenesidi

Probenesidi vähentää siprofloksasiinin erittymistä munuaisten kautta. Siprofloksasiinin ja probenesidin samanaikainen käyttö suurentaa seerumin siprofloksasiinipitoisuutta.

##### Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä, jolloin siprofloksasiinin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötyosuuteen tällä ei todettu olevan vaikutusta.

##### Omepratsoli

Siprofloksasiinin ja omepratsolia sisältävien lääkkeiden samanaikainen käyttö pienentää hieman siprofloksasiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoja.

#### Siprofloksasiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

##### Titsanidiini

Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Terveillä potilailla tehdyn kliinisen tutkimuksen mukaan seerumin titsanidiinipitoisuus suureni ( $C_{max}$ -arvo: seitsenkertainen, vaihteluväli: 4–21-kertainen; AUC-arvo: kymmenkertainen, vaihteluväli: 6–24-kertainen), kun sitä käytettiin samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa. Seerumin suurentuneeseen titsanidiinipitoisuuteen liittyy hypotensiivisen ja sedatiivisen vaikutuksen mahdollista voimistumista.

##### Metotreksaatti

Siprofloksasiinin samanaikainen käyttö metotreksaatin kanssa saattaa estää metotreksaatin tubulaarista kuljetusta munuaisissa. Tämä saattaa siten suurentaa plasman metotreksaattipitoisuutta ja lisätä metotreksaattiin liittyvien toksisten reaktioiden vaaraa. Näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

##### Teofylliini

Siprofloksasiinin ja teofylliinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa seerumin teofylliinipitoisuutta. Tämä voi johtaa teofylliinistä aiheutuviin haittavaikutuksiin, jotka voivat olla harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aikana seerumin teofylliinipitoisuus on tarkistettava ja teofylliiniansiosta pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

##### Muut ksantiinijohdannaiset

Siprofloksasiinin ja kofeiinin tai pentoksifylliinin (okspentifylliini) samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu näiden ksantiinijohdannaisien pitoisuuden suurenemista seerumissa.

### Fenytoiini

Siprofloksasiinin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tai pienentää seerumin fenytoiinipitoisuutta ja siksi näiden arvojen seuranta suositellaan.

### Siklosporiini

Kun siprofloksasiinia ja siklosporiinia sisältäneitä lääkevalmisteita annettiin samanaikaisesti, seerumin kreatiinipitoisuuden todettiin suurenevan ohimenevästi. Siksi tällaista hoitoa saavan potilaan seerumin kreatiinipitoisuus on määritettävä tiheään (kahdesti viikossa).

### K-vitamiiniantagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa K-vitamiiniantagonistin hyytymistä estävää tehoa. Riskiin voivat vaikuttaa potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida fluorokinolonien osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa on seurattava tiheään siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariinin, asenokumarolin, fenprokumonin tai fluindionin) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

### Glibenklamidi

Siprofloksasiinin ja glibenklamidia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa tietyissä tapauksissa voimistaa glibenklamidin vaikutusta (hypoglykemia).

### Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450 1A2 -isoentsyymien estäjien (esim. fluvoksamiinin) kanssa voi suurentaa duloksetiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoja. Vaikka duloksetiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinisiä tietoja saatavilla, samankaltaisia vaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän näiden lääkeaineiden yhteiskäytössä (ks. kohta 4.4).

### Ropiniroli

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2-isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö suurentaa ropinirolin  $C_{max}$ -arvoa noin 60 % ja AUC-arvoa noin 84 %. Ropiniroliin liittyviä haittavaikutuksia on syytä seurata, samoin ropinirolin annostusta on syytä seurata ja tarvittaessa muuttaa samanaikaisen siprofloksasiini-ropiniroli-hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Lidokaiini

Kun lidokaiinia sisältäviä lääkevalmisteita on annettu laskimoon samanaikaisesti siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) kanssa, lidokaiinin puhdistuman on osoitettu pienenevän terveissä tutkimushenkilöissä 22 %. Vaikka lidokaiinihoito oli hyvin siedetty, samanaikaisessa annossa saattaa ilmetä mahdollinen yhteisvaikutus siprofloksasiinin kanssa ja tähän liittyviä haittavaikutuksia.

### Klotsapiini

Kun klotsapiinia ja siprofloksasiinia 250 mg:n annoksia käytettiin seitsemän päivän ajan samanaikaisesti, seerumin klotsapiinipitoisuus suureni 29 % ja N-desmetyyliklotsapiinipitoisuus suureni 31 %. Klotsapiinin annostusta on siksi seurattava ja tarvittaessa muutettava samanaikaisen siprofloksasiini-klotsapiini-hoidon aikana ja pian sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Sildenafil

Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta samaan aikaan 50 mg sildenafiliä ja 500 mg siprofloksasiinia, sildenafilin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot noin kaksinkertaistuivat. Siksi siprofloksasiinin määräämisessä samanaikaisesti sildenafiliin kanssa on noudatettava varovaisuutta ja otettava huomioon yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

### Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että fluvoksamiini, joka on voimakas CYP450 1A2-isoentsyymien estäjä, estää merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, jolloin agomelatiinialtistus suurenee 60-kertaiseksi. Vaikka mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin (keskivoimakas CYP450 1A2:n estäjä) kanssa ei ole kliinistä tietoa, vastaavanlaisia vaikutuksia on odotettavissa samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4, Sytokromi P450).

#### Tsolpideemi

Samanaikainen siprofloksasiinin anto voi suurentaa veren tsolpideemipitoisuutta. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

Raskauden aikaisesta hoidosta saatavilla olevat tiedot eivät osoita siprofloksasiinin aiheuttavan epämuodostumia tai toksisuutta sikiölle tai vastasyntyneelle. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Kinoloneille altistaminen on vaikuttanut nuorten eläinten ja eläinten sikiöiden kypsymättömiin rustoihin. Siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lääke saattaisi vahingoittaa sikiön nivelrustoja (ks. kohta 5.3). Siprofloksasiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

#### Imetys

Siprofloksasiini erittyy rintamaitoon. Mahdollisen nivelvaurioriskin takia siprofloksasiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Neurologisten vaikutustensa vuoksi siprofloksasiini saattaa vaikuttaa potilaan reaktionopeuteen ja siten heikentää potilaan ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

### 4.8 Haittavaikutukset

Useimmiten raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ohimenevä transaminaasiarvojen suurentuminen, ihottuma sekä injektio- ja infuusiopaikan reaktiot.

Siprofloksasiinihoidon (suun kautta otettava, laskimoon annettava ja jaksottainen hoito) kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa todetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheysanalyysi tehtiin sekä suun kautta otettavan että laskimoon annettavan valmisteen tiedoista.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>		Mykoottiset superinfektiot			
<b>Veri ja imukudos</b>		Eosinofilia	Leukopenia, anemia, neutropenia, leukosytoosi, trombositopenia, trombositemia	Hemolyyttinen anemia, agranulosytoosi, pansytopenia (henkeä uhkaava), luuydindepresio (henkeä uhkaava)	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunteeton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allerginen reaktio, allerginen edeema/angioedeema	Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4), seerumitaudin kaltainen reaktio	
<b>Umpieritys</b>					Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>		Anoreksia, vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia, hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		Hypoglykeemien kooma (ks. kohta 4.4).
<b>Psyykkiset häiriöt*</b>		Psykomotorinen hyperaktiivisuus /levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio, ahdistusreaktio, epänormaalityypit, depressio (voi johtaa itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot	Psykoottiset reaktiot (voivat johtaa itsemurha-ajatuksiin tai itsemurhayrityksiin ja itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	Mania, mukaan lukien hypomania
<b>Hermosto*</b>		Päänsärky, heitehuimaus, unihäiriöt, makuaistin häiriöt	Parestesia ja dysestesia, hypestesia, vapina, epileptiset kohtaukset (mukaan lukien <i>status epilepticus</i> , ks. kohta 4.4), kiertoahuimaus	Migreeni, koordinaatiohäiriö, kävelyhäiriöt, hajuaistin häiriöt, kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valekasvain (pseudotumor cerebri)	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)
<b>Silmät*</b>			Näköhäiriöt (esim. kaksoiskuvat)	Väriaistimusten vääristyminen	
<b>Kuulo ja tasapainoelin*</b>			Tinnitus, kuulon menetys/heikentynyt kuulo		

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Sydän**</b>			Takykardia		Kammiooperäinen rytmihäiriö, kääntyvien kärkien takykardia (raportoitu pääasiassa potilailla, joilla on korkea riski QT-ajan pitenemiseen), QT-ajan pidentyminen EKG:ssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)
<b>Verisuonisto**</b>			Vasodilataatio, hypotensio, synkopee	Vaskuliitti	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Dyspnea (mukaan lukien astmaattiset tilat)		
<b>Ruoansulatuselimestö</b>	Pahoinvointi, ripuli	Oksentelu, maha- ja alavatsakivut, dyspepsia, ilmaivaivat	Antibioottihoitoon liittyvä koliitti (voi joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kuolemaan) (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
<b>Maksa ja sappi</b>		Transaminaasiarvojen suurentuminen, bilirubiiniarvon suurentuminen	Maksan vajaatoiminta, keltaisuus, hepatiitti	Maksan nekroosi (kehittyy henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoiminnaksi erittäin harvoin) (ks. kohta 4.4)	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b> ≥ 1/100 – < 1/10	<b>Melko harvinainen</b> ≥ 1/1 000 – < 1/100	<b>Harvinainen</b> ≥ 1/10 000 – < 1/1 000	<b>Hyvin harvinainen</b> < 1/10 000	<b>Tunte maton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		Ihottuma, kutina, urtikaria	Valoherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiät, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis*</b>		Muskulo-skeletaalinen särky (esim. särky raajoissa, selässä, rintakipu), artralgia	Lihassärky, artriitti, lihasjänteiden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashyökkös, jännetulehdus, jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4), <i>myasthenia gravis</i> -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta, hematuria, kristalluria (ks. kohta 4.4), tubulo-interstitiaalinen nefriitti		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*</b>	Injektio- ja infuusiopaikan reaktio (vain suonensisäinen anto)	Astenia, kuume	Edeema, hikoilu (hyperhidroosi)		
<b>Tutkimukset</b>		Veren alkalisen fosfataasitason nousu	Amylaasitason nousu		INR-arvon suureneminen (K-vitamiiniantagonisteja saavilla potilailla)

\* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä haittaavia ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesiaan liittyvät neuropatiat, masennus, väsymys, muistin heikkeneminen, unihäiriöt

sekä kuulon, näön, maku- ja hajuaistin heikkeneminen), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia, jotka ovat toisinaan riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4).

\*\* Fluorokinoloneja saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen aortan aneurysmia ja dissekaatioita, joihin on toisinaan liittynyt repeämiä (myös kuolemaan johtaneita), sekä kaikkiin sydänläppiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyy useammin potilailla, jotka saavat laskimoon annettavaa tai jaksoittaista hoitoa (laskimoon annettava – suun kautta otettava):

Yleiset	Oksentelu, transaminaasiarvojen suurentuminen, ihottuma
Melko harvinaiset	Trombositopenia, trombositemia, sekavuus ja desorientaatio, hallusinaatiot, parestesiat ja dysestesia, epileptiset kohtaukset, huimaus, näköhäiriöt, kuulon menetys, takykardia, vasodilataatio, hypotensio, ohimenevä maksan vajaatoiminta, keltaisuus, munuaisten vajaatoiminta, edeema
Harvinaiset	Pansytopenia, luuydindepressio, anafylaktinen sokki, psykoottiset reaktiot, migreeni, hajuaistin häiriöt, heikentynyt kuulo, vaskuliitti, pankreatiitti, maksan nekroosi, petekiat, jänteen repeämä

#### *Pediatriset potilaat*

Edellä mainittu artropatian (artralgia, artriitti) esiintyminen viittaa aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Lapsilla artropatiaa on raportoitu esiintyvän yleisesti (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Lieviä toksisuuden oireita on todettu 12 gramman yliannostuksen jälkeen. 16 gramman akuutin yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen munuaisten vajaatoimintaa.

#### Oireet

Yliannostuksen oireet ovat huimaus, vapina, päänsärky, väsymys, epileptiset kohtaukset, hallusinaatiot, sekavuus, epämiellyttävä tunne mahassa, munuaisten ja maksan vajaatoiminta, kristalluria ja hematuria. Korjautuvaa munuaistoksisuutta on raportoitu.

#### Hoito

Tavallisten hätätoimenpiteiden (esim. mahalaukun tyhjennys ja sen jälkeen aktiivihillen anto) lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostuksessa.

Hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä eliminoituu vain vähäinen määrä siprofloksasiinia (< 10 %).

Yliannostuksessa tulee antaa oireenmukaista hoitoa. EKG:tä on seurattava mahdollisen QT-ajan



pitenemisen vuoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Flurokinolonit (ATC-koodi: J01MA02)

#### Vaikutustapa

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerisena valmisteena siprofloksasiinin bakteereja tuhoava vaikutus perustuu sekä tyypin II topoisomeraasin (DNA-gyraasin) ja tyypin IV topoisomeraasin estoon, sillä bakteerien DNA:n replikaatio-, transkriptio-, korjaus- ja rekombinaatioprosessit tarvitsevat näitä isomeraaseja.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Teho määräytyy ensisijaisesti seerumin siprofloksasiinin enimmäispitoisuuden ( $C_{max}$ -arvon) ja taudinaiheuttajabakteerin MIC-arvojen suhteen perusteella sekä AUC- ja MIC-arvojen suhteen perusteella.

#### Resistenssin mekanismi

Siprofloksasiinin resistenssi *in vitro* voi syntyä vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot.

Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä kehitä kliinistä resistenssiä, mutta lukuisat mutaatiot johtavat yleensä kliinisen resistenssin luokan monille tai kaikille aktiivisille aineille. Läpäisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista ainetta kohtaan. Kliinisessä käytössä on havaittu yleisesti resistenssin kaikkia mekanismeja *in vitro*. Muiden antibioottien tehoa heikentävät resistenssimekanismit, kuten läpäisyesteet (yleistä, *Pseudomonas aeruginosa*-bakteerin kohdalla) ja effluksimeکانismit saattavat vaikuttaa herkkyyteen siprofloksasiinille. Qnr-geenien koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

#### Antibakteerisen vaikutuksen kirjo

Herkät kannat voidaan erottaa kohtalaisesti herkistä kannoista, ja nämä edelleen resistenteistä kannoista, raja-arvojen perusteella:

#### EUCAST kliiniset raja-arvot (v 7.1, voimassa 2017-03-10 lähtien)

Mikro-organismit	Herkkä	Resistentti
<i>Enterobacteria</i>	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp. <sup>1</sup>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp. <sup>1</sup>	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$H \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2</sup>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Lajeista riippumattomat raja-arvot	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> Raja-arvot perustuvat suurilla annoksilla annettavaan hoitoon (0,4 g x 3 laskimoon).

<sup>2</sup> Raja-arvot koskevat vain käyttöä meningokokin aiheuttaman sairauden ennaltaehkäisyyn.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, ja siksi

on hyvä tutustua paikallisiin resistenssitietoihin varsinkin vakavien infektioiden hoidon yhteydessä. Tarvittaessa on myös neuvoteltava asiantuntijan kanssa, jos paikallisen resistenssin yleisyys kyseenalaistaa lääkevalmisteen käyttökelpoisuuden joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

Lajien ryhmittely siprofloksasiiniherkkyyden mukaan (*Streptococcus*-lajit, ks. kohta 4.4).

<b>YLEISESTI HERKÄT LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i> *
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobiset mikro-organismit</u>
<i>Mobiluncus</i>
Muut mikro-organismit
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT</b>
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp.(2)
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup>
<i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+*</sup>
<i>Campylobacter</i> spp. <sup>+*</sup>
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterococcus aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *

Anaerobiset mikro-organismit
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b>
Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobiset mikro-organismit
<i>Paitsi: kuten edellä lueteltu</i>
Muut mikro-organismit
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa. + Resistenssarvo $\geq 50$ % vähintään yhdessä EU-maassa (S): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan (1): Inhaloitujen <i>Bacillus anthracis</i> -itiöiden aiheuttamien infektioiden kokeellisissa eläintutkimuksissa on todettu, että varhain altistuksen jälkeen aloitetut antibiootit ehkäisevät taudin syntyä, jos hoito on riittävän pitkä vähentämään itiöiden määrää infektoituneessa organismissa. Käyttö ihmisillä perustuu <i>in vitro</i> -herkkyystietoihin, eläinkokeiden tuloksiin sekä rajalliseen tietoon käytöstä ihmisillä. Kahden kuukauden oraalista siprofloksasiinihoitoa (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pidetään tehokkaana pernaruttotartunnan estäjänä aikuisilla ihmispotilailla. Hoitavan lääkärin on tutustuttava pernaruttoa koskeviin kansallisesti ja/tai kansainvälisesti sovittuihin käytäntöihin (consensus documentation -aineistoon). (2): Metisillinille resistentti <i>S. aureus</i> ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Kun siprofloksasiinia annettiin infuusiona laskimon kautta, keskimääräiset maksimipitoisuudet seerumissa saavutettiin infuusion lopussa. Siprofloksasiinin farmakokineetiikka on suoraviivaista, kun laskimoon annettu infuusio oli enintään 400 mg.

Kahdesti tai kolmesti päivässä annetun infuusioannoksen farmakokineettisten parametrien vertailussa ei havaittu merkkejä siprofloksasiinin tai sen metaboliittien kertymisestä elimistöön.

Kun 12 tunnin aikana annettiin 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona tai 250 mg:n oraalinen siprofloksasiiniannos, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät alueet ovat lähes identtiset.

12 tunnin välein annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona oli biologisesti samanarvoinen pitoisuus-aikakäyrän suhteen kuin 12 tunnin välein annettu 500 mg:n oraalinen annos.

Laskimoon annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona johti samanlaiseen huippupitoisuuteen kuin 750 mg:n oraalinen annos.

Laskimoon annettu 400 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona 8 tunnin välein on pitoisuus-aikakäyrän suhteen samanlainen kuin 12 tunnin välein annettu 750 mg:n oraalinen annos.

### Jakautuminen

Siprofloksasiinin sitoutuminen proteiiniin on vähäistä (20–30 %). Siprofloksasiinia esiintyy plasmassa pääosin ionisoitumattomassa muodossa, ja sillä on vakaan tilan jakautumistilavuus: 2–3 l/painokilo.

Useissa kudoksissa, kuten keuhkoissa (epiteelinsteessä, alveolien makrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantaridiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsaateissa, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

#### Biotransformaatio

Neljä metaboliittia on havaittu pieninä pitoisuuksina: desetyleenisiprofloksasiini ( $M_1$ ), sulfosiprofloksasiini ( $M_2$ ), oksosiprofloksasiini ( $M_3$ ) ja formyylisiprofloksasiini ( $M_4$ ). Metaboliiteilla oli antimikrobista vaikutusta kokeissa *in vitro*, mutta vähemmän kuin kanta-aineella. Siprofloksasiinin tiedetään estävän CYP450 1A2 -isoentsyymejä kohtalaisesti.

#### Eliminaatio

Siprofloksasiini erittyy pääasiassa muuttumattomana aineena sekä munuaisten kautta että jonkin verran myös ulosteen mukana.

Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)		
	Suonensisäinen anto	
	Virtsa	Uloste
Siprofloksasiini	61,5	15,2
Metaboliitit ( $M_1$ – $M_4$ )	9,5	2,6

Munuaispuhdistuma on 180–300 ml/kg/h ja kokonaispuhdistuma 480–600 ml/kg/h. Siprofloksasiini erittyy sekä glomerulusuodatuksen että tubulaarisen erittymisen kautta. Munuaisten toiminnan vaikea-asteinen heikentyminen pidentää siprofloksasiinin puoliintumisaikoja jopa 12 tuntiin saakka.

Loput siprofloksasiinista eliminoituu pääasiassa aktiivisen transintestinaalisen sekreetin sekä myös metabolisaation kautta. 1 % annoksesta erittyy ulosteeseen sapen kautta. Sappinesteen siprofloksasiinipitoisuus on korkea.

#### Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on käytettävissä vain vähän.

Lapsilla tehdyssä tutkimuksessa  $C_{max}$ - ja AUC-arvot eivät olleet ikäsidonnaisia (yli vuoden ikäisillä). Huomattavaa  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen suurentumista useilla annoksilla (10 mg/kg kolme kertaa vuorokaudessa) ei havaittu.

Kymmenellä vaikeaa sepsistä sairastavalla lapsella  $C_{max}$ -arvo oli 6,1 mg/l (vaihteluväli 4,6–8,3 mg/l) alle yhden vuoden ikäisillä ja 7,2 mg/l (vaihteluväli 4,7–11,8 mg/l) 1–5-vuotiailla, kun siprofloksasiinia oli annettu suonensisäisesti tunnin ajan 10 mg/kg:n annoksina. AUC-arvot olivat samoissa ikäryhmissä 17,4\*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg\*h/l) ja 16,5\*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8 mg\*h/l).

Nämä arvot ovat aikuispotilailla raportoitujen hoitoannosten mukaisia. Erityyppisiä infektioita sairastavien lasten farmakokineettisen analyysin perusteella oletettu puoliintumisaika lapsilla on noin 4–5 tuntia ja oraalisuspension biologisen hyötyosuuden vaihteluväli on 50–80 %.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen toksisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Siprofloksasiini on useiden muiden kinolonien tavoin fototoksinen eläimille kliinisesti relevanteilla altistuksilla. Fotomutageenisuus-/fotokarsinogeenisuustiedot viittaavat siprofloksasiinin vähäiseen fotomutageenisuuteen tai fototuumorigeenisuuteen *in vitro* sekä eläinkokeissa. Tämä vaikutus on vastaava kuin muiden gyraasin estäjien vaikutus.

### Artikulaarinen siedettävyys

Siprofloksasiiniin on muiden gyraasin estäjien tavoin todettu vahingoittavan kasvuvaiheessa olevien eläimien suuria kantavia niveliä. Rustovaurioiden määrä vaihtelee iän, eläinlajin ja annoksen mukaan, ja vaurioita voi vähentää pienentämällä nivelten rasiutusta. Täyskasvuisilla eläimillä (rotilla, koirilla) tehdyissä tutkimuksissa ei ole löydetty merkkejä rustovaurioista. Siprofloksasiini aiheutti nuorilla beagle-koirilla tehdyssä tutkimuksessa vaikeita nivelmuutoksia kahden viikon ajan annettujen hoitoannosten jälkeen. Muutokset olivat havaittavissa vielä viiden kuukauden kuluttua.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Rikkihappo  
Natriumhydroksidi pH:n säätöön  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja lääkevalmisteita.

Jos yhteensopivuutta muiden liuosten tai lääkevalmisteiden kanssa ei ole vahvistettu, infuusioliuos on aina annettava erikseen. Näkyviä yhteensopimattomuuden merkkejä ovat esimerkiksi saostuminen, sameus ja värinmuutos. Yhteensopimattomuutta ilmenee kaikkien infuusioliuosten ja lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat fyysisesti tai kemiallisesti epävakaita liuosten pH:ssa (esim. penisilliinit ja hepariiniliuokset), ja varsinkin yhdessä sellaisten liuosten kanssa, jotka on säädetty emäksiseen pH:hon (siprofloksasiiniliuosten pH: 4,0–4,9).

### **6.3 Kestoaika**

*Polyolefiinipussi alumiinisuojaussissa (Freeflex-pussit)*  
2 vuotta.

*Polyetyleenipullo (KabiPac)*  
3 vuotta.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä infuusiopussi suojaussissa ennen käyttöä. Herkkä valolle.

Pidä infuusiopullo ulkopakkauksessa ennen käyttöä. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas, taipuisa polyolefiinipussi alumiinisuojaussissa (Freeflex-pussit) tai polyetyleenipullo (KabiPac).

Pakkauskoot:

200 mg/100 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 tai 40 pussia.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 tai 40 pulloa.

400 mg/200 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 tai 40 pussia.

1, 5, 10, 12, 20, 30 tai 40 pulloa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käytä vain kirkkaita liuoksia ja vahingoittumattomia pakkauksia.

Tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käytettävä välittömästi pussin/pullon avaamisen jälkeen.

Älä valmista laimennoksia lasipulloissa.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi on yhteensopiva isotonisen natriumkloridiliuoksen, Ringerin liuoksen, Ringer-laktaattiliuoksen, 50 mg/ml (5 %) tai 100 mg/ml (10 %) glukoosiliuoksen ja 50 mg/ml (5 %) glukoosi + 2,25 mg/ml (0,225 %) natriumkloridi- tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridiliuoksen kanssa. Yhteensopivuus näiden liuosten kanssa on osoitettu laimennuksilla 1+1 ja 1+4, jotka vastaavat siprofloksasiinipitoisuuksia 0,4–1 mg/ml. Jos yhteensopivuutta ei ole osoitettu, infuusioneste on aina annettava erikseen (ks. kohta 6.2).

Valmiiksi tehty liuos on tarkastettava silmämääräisesti partikkelien ja värimuutosten varalta ennen infuusion antamista. Valmis liuos on kirkas ja väritön.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB

SE-751 74 Uppsala

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21759

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.9.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.08.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml infusionsvätska innehåller ciprofloxacinvätesulfat motsvarande 2 mg ciprofloxacin.

100 ml lösning innehåller 200 mg ciprofloxacin.

200 ml lösning innehåller 400 mg ciprofloxacin.

Hjälpämne med känd effekt: natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning

Lösningens pH: 4,0 till 4,9

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Fresenius Kabi är indicerat för behandling av följande infektioner (se avsnitt 4.4 och 5.1). Speciell hänsyn ska tas till tillgänglig information rörande resistens mot ciprofloxacin innan behandling påbörjas.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

#### Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier:
  - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom (COPD). Vid exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Fresenius Kabi endast användas om det anses olämpligt att använda andra antibakteriella medel som vanligtvis rekommenderas för behandling av dessa infektioner.
  - bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros eller vid bronkiektasi
  - pneumoni
- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinusit, i synnerhet om orsakat av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
  - Akut pyelonefrit
  - Komlicerad pyelonefrit
  - Bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
  - Epididymoorkit inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier

- Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga *Neisseria gonorrhoeae* bakterier.
  - Infektioner i mag-tarmkanalen (t.ex. turistdiarré)
  - Intraabdominella infektioner
  - Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
  - Malign extern otit
  - Infektioner i skelett och leder
  - Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling).
- Ciprofloxacin kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion

### Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komlicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- Inhalationsantrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling).

Ciprofloxacin kan även användas för att behandla allvarliga infektioner hos barn och ungdomar när detta anses nödvändigt.

Behandlingen ska endast initieras av läkare som har erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4 och 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Dosen är beroende av indikationen, infektionens svårighetsgrad och var den sitter, den orsakande organismens känslighet för ciprofloxacin, patientens njurfunktion samt för barn och ungdomar patientens kroppsvikt.

Behandlingens längd beror på sjukdomens svårighetsgrad och på det kliniska och bakteriologiska förloppet.

Efter initial intravenös behandling kan man övergå till oral behandling om det är kliniskt möjligt efter beslut av läkare. Intravenös behandling ska övergå till oral behandling så snart som möjligt. I allvarliga fall eller om patienten inte kan ta tabletter (t.ex. vid enteral nutrition) rekommenderas det att börja behandlingen med intravenöst ciprofloxacin tills det är möjligt att övergå till oral administrering.

Behandling av infektioner orsakade av vissa bakterier (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Staphylococci*) kan kräva högre ciprofloxacindoser och samtidig administrering av andra lämpliga antibakteriella medel.

Behandling av vissa infektioner (t.ex. inflammation i lilla bäckenet, intraabdominella infektioner, infektioner hos patienter med neutropeni och infektioner i skelett och leder) kan kräva tillägg av andra antibakteriella medel beroende på vilka patogener som är involverade.

### Vuxna

Indikationer	Dygnsdos (mg)	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling)
Infektioner i nedre luftvägarna	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7 till 14 dagar



Indikationer		Dygnsdos (mg)	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling)
Infektioner i övre luftvägarna	Akut exacerbation av kronisk sinusit	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7 till 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7 till 14 dagar
	Malign extern otit	3 x 400 mg	28 dagar till 3 månader
Urinvägsinfektioner	Akut och komplicerad pyelonefrit	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7 till 21 dagar, kan fortsätta längre tid än 21 dagar vid vissa speciella tillstånd (såsom abscesser)
	Bakteriell prostatit	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	2 till 4 veckor
Infektioner i genitala området	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i> bakterier	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Minst 14 dagar
Infektioner i mag-tarmkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener inklusive <i>Shigella</i> spp. andra än <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1, empirisk behandling av svår turistdiarré	2 x 400 mg	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	2 x 400 mg	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	2 x 400 mg	3 dagar
	Tyfoid feber	2 x 400 mg	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	5 till 14 dagar
Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7 till 14 dagar	
Infektioner i skelett- och leder	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Max. 3 månader	
Neutropena patienter med feber som misstänks vara orsakad av en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges samtidigt med lämpligt antibakteriellt medel i enlighet med officiella riktlinjer.	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.	
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och behandling av personer som kräver parenteral behandling. Läkemedelsbehandling ska starta så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering	2 x 400 mg	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>	

### Pediatrik population

<b>Indikationer</b>	<b>Dygnsdos (mg=</b>	<b>Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling)</b>
Bronkopulmonella infektioner orsakade av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos patienter med cystisk fibros	3 x 10 mg/kg kroppsvikt, maximal dos 400 mg	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	3 x 6 mg/kg kroppsvikt – 3 x 10 mg/kg kroppsvikt, maximal dos 400 mg	10 till 21 dagar
Post-expositionsprofylax vid misstänkt pulmonell antrax och behandling av personer som kräver parenteral behandling. Läkemedelsbehandling ska starta så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering	2 x 10 mg/kg kroppsvikt – 2 x 15 mg/kg kroppsvikt, maximal dos 400 mg	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	3 x 10 mg/kg kroppsvikt, maximal dos 400 mg	Ska anpassas till typen av infektion

### Äldre

Äldre patienter ska erhålla en dos som är anpassad till infektionens svårighetsgrad och patientens kreatininclearance.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

Rekommenderad start- och underhållsdos för patienter med nedsatt njurfunktion:

<b>Kreatininclearance [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Serumkreatinin [µmol/l]</b>	<b>Intravenös dos [mg]</b>
≥ 60	< 124	Se vanlig dosering
30–60	124–168	200–400 mg var 12:e timme
< 30	> 169	200–400 mg var 24:e timme
Patienter med hemodialys	> 169	200–400 mg var 24:e timme (efter dialys)
Patienter med peritonealdialys	> 169	200–400 mg var 24:e timme

För patienter med nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

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

### Administreringssätt

Ciprofloxacin Fresenius Kabi ska kontrolleras visuellt innan användning. Får ej användas om lösningen är grumlig.

Ciprofloxacin ska ges som intravenös infusion. Till barn ska infusionen ges under 60 minuter.

Hos vuxna patienter är infusionstiden 60 minuter för 400 mg Ciprofloxacin Fresenius Kabi och 30 minuter för 200 mg Ciprofloxacin Fresenius Kabi. Långsam infusion i stor ven minskar patientens obehag och venös irritation. Infusionslösningen kan ges antingen direkt eller tillsammans med andra kompatibla infusionslösningar (se avsnitt 6.6).

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Användning av ciprofloxacin ska undvikas till patienter som tidigare har drabbats av allvarliga biverkningar vid användning av läkemedel som innehåller någon kinolon eller fluorokinolon (se avsnitt 4.8). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt 4.3).

#### Långvariga, funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar

Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år), funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera, kroppssystem (muskuloskeletala, neurologiska, psykiska och sensoriska) har rapporterats hos patienter som fått kinoloner och fluorokinoloner oavsett ålder och befintliga riskfaktorer. Ciprofloxacin ska sättas ut omedelbart vid första tecken eller symtom på någon allvarlig biverkning och patienter ska uppmanas att kontakta läkaren för råd.

#### Patienter med Myasthenia gravis

Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med Myasthenia gravis, eftersom symtomen kan förvärras (se avsnitt 4.8).

#### Aortaaneurysm och dissektion, och läckage/insufficiens i hjärtklaffar

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion, i synnerhet hos äldre personer, samt för aorta- och mitralisklaffläckage efter intag av fluorokinoloner. Fall av aortaaneurysm och -dissektion, ibland följt av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.8).

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller kongenital hjärtklaffsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion eller hjärtklaffsjukdom, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar

- för både aortaaneurysm och -dissektion och läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos syndrom, Turners syndrom, Behçets sjukdom, hypertoni, reumatoid artrit) eller dessutom
- för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. kärlsjukdomar såsom Takayasus arterit, jättecelsarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit)

Risken för aortaaneurysm och -dissektion samt för att de brister kan också vara förhöjd hos patienter som samtidigt behandlas med systemiska kortikosteroider.

Vid plötslig buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådas att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

Patienter ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården vid akut dyspné, nyuppkomna hjärtpalpitationer eller utveckling av ödem i buken eller de nedre extremiteterna.

#### Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

Ciprofloxacin som monoterapi är inte lämpligt för behandling av svåra infektioner eller infektioner som kan vara orsakade av grampositiva eller anaeroba patogener. Vid sådana infektioner ska ciprofloxacin kombineras med andra lämpliga läkemedel.

#### Streptokockinfektioner (inklusive *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner eftersom effekten är otillräcklig.

#### Infektioner i genitala området

Epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan ha orsakats av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* isolat. För epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet, ska empiriskt ciprofloxacin endast övervägas i kombination med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (till exempel en cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar ska behandlingen omprövas.

#### Urinvägsinfektioner

Resistens mot fluorokinoloner hos *Escherichia coli* (den vanligaste patogenen involverad i urinvägsinfektioner) varierar inom EU. Förskrivare rekommenderas att ta hänsyn till den lokala förekomsten av resistens hos *Escherichia coli* mot fluorokinoloner.

#### Intraabdominella infektioner

Det finns begränsade data avseende effekten av ciprofloxacin vid behandling av post-kirurgiska intraabdominella infektioner.

#### Turistdiarré

Inför valet av ciprofloxacin ska hänsyn tas till information rörande resistens mot ciprofloxacin för relevanta patogener i de länder som resan gäller.

#### Infektioner i skelett och leder

Ciprofloxacin ska användas i kombination med andra antibakteriella läkemedel beroende på resultaten av mikrobiologisk dokumentation.

#### Inhalationsantrax

Användningen hos människa är baserad på *in-vitro* känslighetsdata och på experimentell djurdata tillsammans med begränsad humandata. Behandlande läkare ska ta del av nationella och/eller internationella konsensusdokument med avseende på behandling av antrax.

#### Synstörningar

Om synen försämras, eller om någon annan påverkan på ögonen noteras, ska en ögonspecialist konsulteras omedelbart.

#### Pediatrisk population

Användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar ska följa officiella riktlinjer. Ciprofloxacinbehandling ska bara initieras av läkare som har erfarenhet av behandling av cystisk fibros och/eller svåra infektioner hos barn och ungdomar.

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka artropati i vikt bärande leder under tillväxtfasen på djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin på barn

(ciprofloxacin: n = 335, medelålder = 6,3 år; jämförande läkemedel: n = 349, medelålder = 6,2 år; åldersfördelning = 1 till 17 år) visar att förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati (bedömd från led-relaterade kliniska tecken och symtom) efter behandlingsdag 42 var 7,2 % respektive 4,6 %. Likaså var förekomsten av läkemedelsrelaterad artropati 9,0 % respektive 5,7 % vid ettårsuppföljningen. Skillnaderna i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati mellan de olika grupperna mätt över tiden var inte statistiskt signifikanta. Behandling ska bara initieras efter noggrann risk/nytta-bedömning, på grund av risk för biverkningar relaterade till leder och kringliggande vävnader (se avsnitt 4.8).

#### Bronkopulmonella infektioner vid cystisk fibros

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 5-17 år. Mer begränsad erfarenhet från behandling av barn mellan 1 och 5 års ålder föreligger.

#### Komplicerade urinvägsinfektioner och pyelonefrit

Ciprofloxacinbehandling vid urinvägsinfektioner kan övervägas när annan behandling inte kan användas, och ska baseras på resultat från mikrobiologisk dokumentation.

Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1-17 år.

#### Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra specifika infektioner enligt officiella riktlinjer och efter noggrann risk/nytta-bedömning när annan behandling inte kan användas eller efter bristande effekt av konventionell behandling samt när mikrobiologisk dokumentation kan motivera användning av ciprofloxacin. Användningen av ciprofloxacin för specifika svåra infektioner andra än de ovan nämnda har inte värderats i kliniska studier och den kliniska erfarenheten är begränsad. Av denna anledning rekommenderas försiktighet vid behandling av patienter med dessa infektioner.

#### Överkänslighet

Överkänslighet och allergisk reaktion, inklusive anafylaxi och anafylaktoida reaktioner, kan uppkomma efter en engångsdos (se avsnitt 4.8) och kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppkommer, ska ciprofloxacinbehandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

#### Seninflammation och senruptur

Generellt sett ska ciprofloxacin inte användas på patienter som tidigare haft problem med senorna i samband med kinolonbehandling. Efter mikrobiologisk dokumentering av orsakande organismer och risk/nytta-bedömning, kan dock ciprofloxacin, i mycket sällsynta fall, förskrivas till dessa patienter för behandling av vissa svåra infektioner, särskilt vid tillfällen där standardterapi misslyckats eller vid bakterieresistens, när mikrobiologiska data motiverar användningen av ciprofloxacin.

Tendinit och senruptur (speciellt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilateralt, kan uppträda så tidigt som inom de första 48 timmarna efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppträda upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för tendinit och senruptur kan öka för äldre patienter, patienter med nedsatt njurfunktion, patienter med solida organtransplantat och patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Samtidig användning av kortikosteroider ska således undvikas.

Vid första tecken på tendinit (t.ex. smärtande svullnad, inflammation) ska behandlingen med ciprofloxacin avslutas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på tendinopati.

#### Fotosensitivitet

Det har visats att ciprofloxacin kan orsaka ljuskänslighetsreaktioner. Patienter som tar ciprofloxacin ska rådas att undvika exponering för antingen direkt starkt solljus eller UV-ljus under behandlingen (se avsnitt 4.8).

### Kramper

Ciprofloxacin, liksom andra kinoloner, är kända för att kunna utlösa kramper och sänka krampröskeln. Fall av *status epilepticus* har rapporterats. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för kramper. Om kramper uppträder ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

### Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter första dosen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till självmordstankar, som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. Om detta inträffar ska ciprofloxacinbehandlingen avslutas.

### Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller muskelsvaghet har rapporterats hos patienter som behandlats med kinoloner och fluorokinoloner. För att förhindra utveckling av ett potentiellt irreversibelt tillstånd ska patienter som behandlas med ciprofloxacin uppmanas att informera sin läkare om symtom på neuropati, såsom smärta, brännande känsla, stickande känsla, domningar eller svaghet, uppträder innan behandlingen fortsätter (se avsnitt 4.8).

### Hjärtsjukdomar

Försiktighet ska iakttas när fluorokinoloner, inklusive Ciprofloxacin Fresenius Kabi, används till patienter med känd risk för förlängt QT-intervall, t.ex.:

- vid kongenitalt långt QT-syndrom
- vid samtidig användning av läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- vid obehandlad elektrolyttrubning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- vid hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi).

Äldre personer och kvinnor kan vara mer känsliga för läkemedel som kan ge QTc-förlängning. Försiktighet ska därför iakttas under användning av fluorokinoloner, inklusive Ciprofloxacin Fresenius Kabi, för dessa populationer. (Se avsnitt 4.2 Äldre, avsnitt 4.5, avsnitt 4.8 och avsnitt 4.9).

### Dysglykemi

Liksom för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt 4.8), främst hos diabetespatienter vid samtidig behandling med orala blodglukossänkande medel (t.ex. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsockret.

### Matsmältningssystemet

Förekomst av allvarlig och ihållande diarré under eller efter behandling (inklusive flera veckor efter behandlingen), kan indikera en antibiotikaassocierad kolit (livshotande med möjlig dödlig utgång) och kräver omedelbar behandling (se avsnitt 4.8). I sådana fall ska behandlingen med ciprofloxacin omedelbart avslutas, en läkare konsulteras och lämplig behandling initieras. I denna situation är läkemedel som hämmar peristaltiken kontraindicerade.

### Njurar och urinvägar

Kristalluri relaterat till användningen av ciprofloxacin har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som får ciprofloxacin ska hydreras väl och kraftigt alkalisering av urinen ska undvikas.

### Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin till stor del utsöndras oförändrat via njurarna behövs dosjustering för patienter med försämrad njurfunktion enligt beskrivning i avsnitt 4.2 för att undvika ökade biverkningar till följd av ackumulering av ciprofloxacin.

### Lever och gallvägar

Fall av levernekros och livshotande leversvikt har rapporterats med ciprofloxacin (se avsnitt 4.8). Vid tecken eller symtom på leversjukdom (såsom anorexi, gulstot, mörk urin, klåda eller öm buk) ska behandlingen avslutas.

#### Glukos-6-fosfat dehydrogenas-brist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenas-brist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell uppkomst av hemolys kontrolleras.

#### Resistens

Under eller efter en behandlingskur med ciprofloxacin kan bakterier som visar resistens mot ciprofloxacin isoleras med eller utan klinisk uppenbar superinfektion. Det kan finnas en risk för uppkomst av ciprofloxacin-resistenta bakterier under förlängd behandlingstid, vid behandling av nosokomiala (vårdrelaterade) infektioner och/eller infektioner orsakade av *Staphylococcus*- och *Pseudomonas*-stammar.

#### Cytokrom P450

Ciprofloxacin hämmar CYP1A2 och kan därför orsaka ökad serumkoncentration av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras genom detta enzym (t.ex. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloxetin, agomelatin). Patienter som tar dessa substanser samtidigt med ciprofloxacin ska därför noga följas för att upptäcka kliniska tecken på överdos, och bestämning av serumkoncentrationer (t.ex. teofyllin) kan bli nödvändigt (se avsnitt 4.5). Samtidig behandling med ciprofloxacin och tizanidin är kontraindicerat.

#### Metotrexat

Samtidig användning av ciprofloxacin och metotrexat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Interaktion med laborietester

Ciprofloxacins *in-vitro*-aktivitet mot *Mycobacterium tuberculosis* kan ge falskt negativa bakteriologiska testresultat på prover från patienter som behandlas med ciprofloxacin.

#### Reaktion vid injektionsstället

Lokala reaktioner efter intravenös administrering av ciprofloxacin har rapporterats. Dessa reaktioner förekommer mer frekvent då infusionstiden är 30 minuter eller kortare. Reaktionerna kan uppträda i form av lokala hudreaktioner som snabbt försvinner efter avslutad infusion. Fortsatt intravenös administrering är ej kontraindicerad såvida inte reaktionerna återuppträder eller förvärras.

#### Natriumkloridinhåll

Detta läkemedel innehåller 347 mg natrium per 100 ml, motsvarande 17 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Effekter av andra läkemedel på ciprofloxacin

##### Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Ciprofloxacin, liksom andra fluorokinoler, ska användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får läkemedel som är kända för att kunna förlänga QT-intervallet (t.ex. klass IA- och III-antiarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se avsnitt 4.4).

##### Probenecid

Probenecid minskar den renala sekretionen av ciprofloxacin. Samtidig administrering av probenecid och ciprofloxacin ökar serumkoncentrationerna av ciprofloxacin.

##### Metoklopramid

Metoklopramid accelererar absorptionen av ciprofloxacin (oralt) vilket leder till att maximal plasmakoncentration uppnås på kortare tid. Ingen effekt sågs på biotillgängligheten av ciprofloxacin.

#### Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloxacin med läkemedel som innehåller omeprazol resulterar i en lätt reduktion av  $C_{max}$  och AUC för ciprofloxacin.

#### Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel

##### Tizanidin

Tizanidin ska inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med friska individer sågs en ökning av serumkoncentration för tizanidin ( $C_{max}$ -ökning: 7-faldig, intervall: 4- till 21-faldig; AUC-ökning: 10-faldig, intervall: 6- till 24-faldig) när ciprofloxacin gavs samtidigt. Förhöjda tizanidinkoncentrationer associeras med ökad hypotensiv och sedativ effekt.

##### Metotrexat

Renal tubulär transport av metotrexat kan hämmas vid samtidig administrering av ciprofloxacin, vilket kan medföra ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexat-relaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

##### Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och teofyllin kan orsaka en ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllin-framkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller fatale. Vid samtidig användning av dessa två läkemedel ska teofyllins serumkoncentrationer kontrolleras och teofyllindosen reduceras efter behov (se avsnitt 4.4).

##### Andra xantinderivat

Vid samtidig administrering av ciprofloxacin och koffein eller pentoxifyllin (oxpentifyllin) har ökade serumkoncentrationer för dessa xantinderivat rapporterats.

##### Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och fenytoin kan resultera i ökade eller minskade serumnivåer av fenytoin varför monitorering av läkemedelnivåerna rekommenderas.

##### Ciklosporin

En övergående höjning i koncentrationen av serumkreatinin observerades när ciprofloxacin gavs samtidigt som läkemedel innehållande ciklosporin. Därför är det nödvändigt att med jämna mellanrum (två gånger per vecka) kontrollera serumkreatininkoncentrationen hos dessa patienter.

##### Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist kan förstärka dess anti-koagulerings effekt. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, åldern och allmäntillståndet hos patienten vilket gör att fluorokinolonets roll till förhöjningen av INR (International Normalised Ratio) är svår att bedöma. INR ska kontrolleras ofta under samtidig behandling med ciprofloxacin och vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion) samt inom kort efter behandlingen.

##### Glibenklamid

I en del fall kan samtidig administrering av ciprofloxacin med glibenklamid-innehållande läkemedel förstärka effekten av glibenklamid (hypoglykemi).

##### Duloxetin

I kliniska studier visades att samtidig användning av duloxetin med starka hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, som t.ex. fluvoxamin, kan resultera i en ökning av AUC och  $C_{max}$  av duloxetin. Även



om det inte finns några kliniska data tillgängligt för möjliga interaktioner med ciprofloxacin, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

#### Ropinirol

Det har visats i en klinisk studie att samtidig användning av ropinirol och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, resulterade i en ökning av  $C_{\max}$  och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Kontroll av ropinirol-relaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

#### Lidokain

Det har visats på friska frivilliga att samtidig användning av lidokain-innehållande läkemedel och ciprofloxacin, en måttlig hämmare av isoenzymet CYP450 1A2, reducerar clearance av lidokain med 22 %. Även om lidokainbehandlingen tolererades väl, kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin och medföljande biverkningar inträffa vid samtidig administrering.

#### Klozapin

Efter samtidig administrering av 250 mg ciprofloxacin och klozapin under 7 dagar ökade serumkoncentrationen av klozapin och N-desmetylklozapin med 29 % respektive 31 %. Klinisk övervakning och lämplig justering av klozapindosen under och kort tid efter samtidig behandling med ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

#### Sildenafil

$C_{\max}$  och AUC för sildenafil ökade till ungefär det dubbla hos friska försökspersoner efter en oral dos på 50 mg sildenafil givet samtidigt som 500 mg ciprofloxacin. Därför ska försiktighet iaktas vid förskrivning av ciprofloxacin samtidigt med sildenafil, och risk och nytta beaktas.

#### Agomelatin

I kliniska studier påvisades att fluvoxamin, en kraftig hämmare av isoenzym CYP450 1A2, märkbart hämmade metabolismen av agomelatin, vilket resulterade i en 60-faldig ökning av exponeringen för agomelatin. Även om inga kliniska data finns tillgängliga för möjlig interaktion med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekt förväntas vid samtidig administrering (se ”Cytokrom P450” i avsnitt 4.4).

#### Zolpidem

Samtidig administrering med ciprofloxacin kan öka nivåerna av zolpidem i blodet. Samtidig användning rekommenderas ej.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller fetoneonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta oönskade effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur exponerade för kinoloner har effekter på omoget brosk observerats. Det kan därför inte uteslutas att läkemedlet kan orsaka skada på ledbrosket på humana omogna organismer/foster (se avsnitt 5.3). Användning av ciprofloxacin rekommenderas inte i samband med graviditet.

#### Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjölks. På grund av den potentiella risken för skada på ledbrosket ska ciprofloxacin inte användas under amningsperioden.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Beroende på neurologiska effekter kan ciprofloxacin påverka reaktionstiden. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan därför bli försämrade.

## 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är illamående, diarré, kräkningar, övergående ökning av transaminaser, utslag och reaktioner vid injektions- och infusionsstället.

Biverkningar erhållna från kliniska studier och säkerhetsstudier efter marknadsföring med ciprofloxacin (oral, intravenös och sekventiell terapi) är presenteras enligt kategori och frekvens i tabellen nedan. Frekvensanalysen inkluderar sammanlagda data från oral och intravenös administrering.

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		Mykotiska superinfektioner			
<b>Blodet och lymf-systemet</b>		Eosinofili	Leukopeni, anemi, neutropeni, leukocytos, trombocytopeni, trombocytemi	Hemolytisk anemi, agranulocytos, pancytopeni (livshotande), benmärgs-depression (livshotande)	
<b>Immunsystemet</b>			Allergisk reaktion, allergiskt ödem / angioödem	Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt 4.4), reaktion liknande serumsjuka	
<b>Endokrina systemet</b>					SIADH (Inadekvat ADH-sekretion)
<b>Metabolism och nutrition</b>		Anorexi, minskad aptit	Hyperglykemi, hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4)
<b>Psykiska störningar*</b>		Psykomotorisk hyperaktivitet / agitation	Förvirring och desorientering, oro, onormala drömmar, depression (med möjlig kulminering i självmordstankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord (se avsnitt 4.4), hallucination	Psykisk reaktion (med möjlig kulminering i självmordstankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4)	Mani inklusive hypomani

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ≥1/100 till <1/10	<b>Mindre vanliga</b> ≥1/1000 till <1/100	<b>Sällsynta</b> ≥1/10 000 till <1/1000	<b>Mycket sällsynta</b> <1/10 000	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Centrala och perifera nervsystemet*</b>		Huvudvärk, svindel, sömnrörningar, smakförändringar	Par- och dysestesi, hypoestesi, tremor, kramper (inkl. <i>status epilepticus</i> , se avsnitt 4.4), yrsel	Migrän, försämrad koordinationsförmåga, gångrubbning, förändrat luktsinne, intrakraniell hypertension och pseudotumör cerebri	Perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
<b>Ögon*</b>			Synrubbningar (t.ex. diplopi)	Förvrängt färgseende	
<b>Öron och balansorgan*</b>			Tinnitus, hörsel förlust / nedsatt hörsel		
<b>Hjärtat**</b>			Takykardi		Ventrikulär arytm, QT-förlängning, Torsades de Pointes (främst rapporterat hos patienter med riskfaktorer för QT-förlängning), EKG-QT förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)
<b>Blodkärl**</b>			Vasodilatation, hypotension, svimning	Vaskulit	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			Dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, diarré	Kräkning, smärta i magtarmkanalen och buken, dyspepsi, flatulens	Antibiotika-associerad kolit (i mycket sällsynta fall med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	Pankreatit	
<b>Lever och gallvägar</b>		Förhöjda transaminaser, förhöjt bilirubin	Nedsatt leverfunktion, kolestatisk ikterus, hepatit	Levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	

Organsystem	Vanliga ≥1/100 till <1/10	Mindre vanliga ≥1/1000 till <1/100	Sällsynta ≥1/10 000 till <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Hudutslag, pruritus, urtikaria	Ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	Petekier, <i>erythema multiforme</i> , <i>erythema nodosum</i> , Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande), toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv*</b>		Muskuloskeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmärta), artralgi	Myalgi, artrit, ökad muskel-tonus och kramper	Muskel-svaghet, tendinit, senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4), exacerbation av symtomen av <i>Myasthenia gravis</i> (se avsnitt 4.4)	
<b>Njurar och urinvägar</b>		Nedsatt njurfunktion	Njursvikt, hematuri, kristalluri (se avsnitt 4.4), tubulointerstitial nefrit		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*</b>	Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (endast vid intravenös administrering)	Asteni, feber	Ödem, svettning (hyperhidros)		
<b>Undersökningar</b>		Förhöjning av alkaliska fosfatvärdet	Förhöjt amylas		Förhöjt INR värde (hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister)

\* Mycket sällsynta fall av långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom tendinit, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel,

syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett patientens ålder eller befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

\*\* Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följt av bristning (innefattande fall med dödlig utgång), samt fall av läckage/insufficiens i någon av hjärtklaffarna, har rapporterats hos patienter som fått fluorokinoloner (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har en högre frekvens i den subgrupp med patienter som fick intravenös eller sekventiell (intravenös och oral) behandling:

Vanliga	Kräkning, övergående förhöjning av transaminaser, hudutslag
Mindre vanliga	Trombocytopeni, trombocytemi, förvirring och desorientering, hallucinationer, parestesi och dysestesi, kramper, yrsel, synstörningar, förlorad hörsel, takykardi, vasodilatation, hypotension, övergående nedsatt leverfunktion, gulsot, njursvikt, ödem
Sällsynta	Pancytopeni, benmärgsdepression, anafylaktisk chock, psykotisk reaktion, migrän, förändrad smak, nedsatt hörsel, vaskulit, pankreatit, levernekros, petekier, senruptur.

#### *Pediatrisk population*

Förekomsten av artropati (artralgi, artrit) vilket nämns ovan hänvisar till data från studier på vuxna. Hos barn är artropati rapporterat som vanligt förekommande (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

En överdos på 12 g har rapporterats ge lindriga symtom på toxicitet. En akut överdos på 16 g har rapporterats orsaka akut njursvikt.

#### Symtom

Symtom på överdos: svindel, tremor, huvudvärk, trötthet, kramper, hallucinationer, förvirring, abdominellt obehag, nedsatt njur- och leverfunktion, kristalluri och hematuri. Reversibel njurtoxicitet har rapporterats.

#### Behandling

Utöver rutinmässiga åtgärder vid nödsituation, t.ex. tömning av ventrikeln följt av medicinskt kol, rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Antacida innehållande kalcium eller magnesium kan teoretiskt reducera absorptionen av ciprofloxacin vid överdos. Endast en liten mängd av ciprofloxacin (< 10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

Vid fall av överdosering ska symptomatisk behandling ges. Eftersom det föreligger risk för förlängt QT-intervall ska EKG-övervakning ske.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Fluorokinoloner, ATC-kod J01MA02

#### Verkningsmekanism:

Som ett fluorokinolon-antibiotikum ger ciprofloxacin baktericid effekt genom hämning av både typ II-topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination.

#### Farmakodynamiska effekter:

Effekten beror huvudsakligen på relationen mellan högsta koncentrationen i serum ( $C_{max}$ ) och den minsta hämmande effekten (MIC) av ciprofloxacin för en bakteriell patogen samt relationen mellan ytan under kurvan (AUC) och MIC.

#### Resistensmekanism:

*In vitro*-resistens mot ciprofloxacin kan erhållas genom en stegvis process med mutationer på målställen i både topoisomeras II (DNA-gyras) och topoisomeras IV.

Graden av kors-resistens mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner kan variera. Enstaka mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, men multipla mutationer resulterar oftast i klinisk resistens mot många eller alla aktiva substanser i klassen. Impermeabilitet och/eller resistens-påverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha olika effekter på känsligheten för fluorokinoloner, beroende på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten till transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in-vitro*-mekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas Aeuuginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.

Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.

#### Spektrum för antibakteriell aktivitet:

Brytpunkter separerar känsliga stammar från stammar med intermediär känslighet och de senare från resistenta stammar.

#### EUCAST kliniska brytpunkter (V 7.1, giltig från 2017-03-10)

Mikroorganism	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>2</sup>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
Ej artrelaterade brytpunkter	$S \leq 0,25$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l

1. Brytpunkter baserat på högdosterapi (0,4 g x 3 i.v.).
2. Brytpunkter gäller endast vid profylax av meningokockinfektion.

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter. Lokal information avseende resistenssituationen är önskvärd, framför allt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd ska inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid vissa infektioner kan ifrågasättas.

Indelning av relevanta arter efter ciprofloxacins känslighet (för *Streptococcus*-arter se avsnitt 4.4).

<b>VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i> *
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaeroba mikroorganismer</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Andra mikroorganismer</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM</b>
<u>Aeroba grampositiva mikroorganismer</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. (2)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup>
<i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+*</sup>
<i>Campylobacter</i> spp. <sup>+*</sup>
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterococcus aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeroba mikroorganismer</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>ORGANISMER MED NEDÄRVAD RESISTENS</b>

Aeroba grampositiva mikroorganismer
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroba mikroorganismer
<i>Undantagande som listat ovan</i>
Andra mikroorganismer
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad $\geq 50\%$ i de flesta EU-länder. ( $\$$ ): Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av <i>Bacillus anthracis</i> sporer; dessa studier visar att tidig påbörjan med antibiotikabehandling efter exponering, gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till att minska antalet sporer i organismen med den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är baserad primärt på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentella data tillsammans med begränsad humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet med dosen 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra antraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av antrax. (2): Methicillin-resistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samma resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot methicillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokock-stammar, resistens är vanligtvis högre i isolat från sjukhusmiljö.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter en intravenös infusion av ciprofloxacin uppnåddes en genomsnittlig maximal serumkoncentration vid slutet av infusionen. Ciprofloxacins farmakokinetik var linjär vid intravenösa doser upp till 400 mg.

Jämförelse av farmakokinetiska parametrar för en doseringsregim med 2 gånger dagligen och en med 3 gånger dagligen visade inga tecken på ackumulering av ciprofloxacin och dess metaboliter.

En intravenös infusion med 200 mg under 60 minuter eller oral administrering av 250 mg, båda givna var 12:e timme, gav ekvivalent yta under kurvan för serumkoncentrationen över tiden (AUC).

En 400 mg infusion givet under 60 minuter var 12:e timme var bioekvivalent med 500 mg oral dos givet var 12:e timme med avseende på AUC.

400 mg intravenös dos givet under 60 minuter visade ett  $C_{max}$  som liknade den som sågs efter 750 mg oral dos.

En intravenös infusion under 60 minuter med 400 mg ciprofloxacin var 8:e timme är ekvivalent med avseende på AUC med 750 mg oral dos givet var 12:e timme.

### Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20-30 %). Ciprofloxacin som finns i plasma är i stor utsträckning i en ojoniserad form och har en omfattande steady-state-distributionsvolym på 2-3 l/kg kroppsvikt. Ciprofloxacin uppnår höga koncentrationer i de flesta vävnader såsom lungor (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), bihålorna och inflammerade skador (vätskande kantaridinblåsor) och i urogenitala området (urinvägar, prostata, endometriet) där totalkoncentration överstiger de koncentrationer som uppnås i plasma.



### Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har iakttagits vilka har identifierats som: desetylciprofloxacin ( $M_1$ ), sulfociprofloxacin ( $M_2$ ), oxociprofloxacin ( $M_3$ ) och formylciprofloxacin ( $M_4$ ). Metaboliterna visar *in-vitro* antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen. Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 iso-enzymen.

### Eliminering

Ciprofloxacin utsöndras så gott som oförändrat både renalt och i mindre utsträckning via feces.

Utsöndring av ciprofloxacin (% av dosen)		
	Intravenös administrering	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metaboliter ( $M_1$ - $M_4$ )	9,5	2,6

Renal clearance är mellan 180–300 ml/kg/timme och total kroppsclearance är mellan 480–600 ml/kg/timme. Ciprofloxacin genomgår både glomerulär filtration och tubulär sekretion. Kraftigt nedsatt njurfunktion leder till ökad halveringstid för ciprofloxacin med upp till 12 timmar.

Icke renal clearance av ciprofloxacin är huvudsakligen beroende på aktiv transintestinal sekretion och metabolisering. 1 % av dosen utsöndras via gallan. Höga koncentrationer av ciprofloxacin förekommer i gallan.

### Pediatrisk population:

Farmakokinetiska data för barn är begränsad.

I en studie på barn var  $C_{max}$  och AUC inte åldersberoende (över 1 års ålder). Ingen märkbar ökning för  $C_{max}$  och AUC iaktogs vid upprepad dosering (10 mg/kg 3 gånger dagligen).

Vid behandling av 10 barn med allvarlig sepsis var  $C_{max}$  6,1 mg/l (intervall 4,6–8,3 mg/l) efter en timmes intravenös infusion med doser på 10 mg/kg hos barn yngre än 1 år jämfört med 7,2 mg/l (intervall 4,7–11,8 mg/l) hos barn mellan 1 och 5 år. AUC-värdet var 17,4 mg\*tim/l (intervall 11,8–32,0 mg\*tim/l) och 16,5 mg\*tim/l (intervall 11,0–23,8 mg\*tim/l) i respektive grupp.

Dessa värden är inom de gränser som redovisats för vuxna vid terapeutiska doser. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av pediatrika patienter med olika infektioner är den förväntade genomsnittliga halveringstiden hos barn ungefär 4-5 timmar och biotillgängligheten för den orala suspensionen varierar från 50 till 80 %.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Liksom ett antal andra kinoloner är dock ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid en kliniskt relevant exponering. Data på fotomutagenitet/fotokarcinogenicitet visar en svag fotomutagen eller fototumorigen effekt för ciprofloxacin i *in-vitro* och i djurexperiment. Denna effekt var jämförbar med den för andra gyrashämmare.

### Artikulära tolerabilitetsstudier:

Som beskrivits för andra gyrashämmare, orsakar ciprofloxacin skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurart och dos. Skadan kan minskas genom minskad belastning på lederna. Studier på vuxna djur (råtta och hund) visar inga bevis på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin allvarliga ledförändringar vid terapeutiska doser efter 2 veckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter 5 månader.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Svavelsyra  
Natriumhydroxid för pH-justering  
Vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6. Om inte kompatibilitet med andra lösningar/läkemedel har bekräftats måste infusionen alltid administreras separat. Synliga tecken på inkompatibilitet är t.ex. utfällning, grumling och missfärgning. Inkompatibilitet uppstår med alla lösningar/läkemedel för infusion som är fysikaliskt eller kemiskt instabila vid lösningarnas pH-värde (t.ex. penicilliner, heparin-lösningar), särskilt i kombination med lösningar som justerats till ett alkaliskt pH-värde (pH-värde för lösningar av ciprofloxacin: 4,0-4,9).

### 6.3 Hållbarhet

*Polyolefinpåse med ytterpåse av aluminium (Freeflex)*  
2 år

*Polyetylenflaskor (KabiPac)*  
3 år

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

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.  
Förvara infusionspåsen i ytterpåsen tills den ska användas. Ljuskänsligt.  
Förvara infusionsflaskan i ytterkartongen tills den ska användas. Ljuskänsligt.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar flexibel polyolefinpåse (Freeflex) med ytterpåse av aluminium eller polyetylenflaskor (KabiPac).

Förpackningsstorlekar:

200 mg/100 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 eller 40 påsar.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 eller 40 flaskor.

400 mg/200 ml:

1, 5, 10, 12, 20, 30 eller 40 påsar.

1, 5, 10, 12, 20, 30 eller 40 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Använd endast klara lösningar och oskadade förpackningar.

Endast för engångsbruk.

Ska användas omedelbart efter påsens/flaskans öppnande.

Bered inte blandningar i glasflaskor.

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

Kompatibilitet med dessa lösningar har visats i spädningsområdet 1+1 och 1+4, motsvarande ciprofloxacin-koncentrationer på 0,4 till 1 mg/ml. Om kompatibilitet inte är dokumenterad ska infusionslösningen alltid ges separat (se även avsnitt 6.2).

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21759

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.9.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 23.9.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.08.2021