

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciprofloxacin Navamedic 2 mg/ml infuusioneste, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Siprofloksasiinilaktaatti 2,544 mg/ml vastaten 2 mg/ml siprofloksasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Glukoosimonohydraatti 55 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ciprofloxacin Navamedic infuusioneste, liuos, on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Ennen hoidon aloittamista on erityisesti huomioitava saatavilla oleva informaatio siprofloksasiiniresistenssistä.

#### Aikuiset

- Gramnegatiivisen bakteerin aiheuttamat alempien hengitysteiden infektiot
  - kroonisen keuhkohtaumataudin pahenemiset (*Käyttöaiheessa kroonisen keuhkohtaumataudin pahenemiset Ciprofloxacin Navamedic infuusioneste, liuos -valmistetta tulee käyttää näiden infektioiden hoitoon vain, kun hoito muilla yleisesti suositelluilla bakteerilääkkeillä ei ole asianmukaista*).
  - keuhkon ja keuhkoputken infektiot kystisessä fibroosissa tai keuhkoputken laajentumassa
  - keuhkokuume
- Krooninen märkäinen välikorvatulehdus
- Kroonisen sinuiitin paheneminen, etenkin jos se on gramnegatiivisten bakteerien aiheuttama
- Virtsatieinfektiot
  - akuutti pyelonefriitti
  - komplisoituneet virtsatietulehdukset
  - bakteeriperäinen eturauhastulehdus
- Sukupuolielinten infektiot
  - epididymo-orkiitti, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
  - sisäsynnyntulehdus, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamat tapaukset
- Maha-suolikanavan infektiot (esim. matkailijan ripuli)
- Vatsansisäiset infektiot
- Gramnegatiivisen bakteerin aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot
- Pahanlaatuinen ulkokorvatulehdus
- Luu- ja nivelinfektiot

- Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi
- Inhalaatiopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

#### Lapset ja nuoret

- *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttamat bronkopulmonaaliset tulehdukset kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- Komplisoituneet virtsatietulehdukset ja akuutti pyelonefriitti
- Inhalaatiopernarutto (altistumisen jälkeinen estohoito ja infektion hoito).

Siprofloksasiinia voidaan myös käyttää vakavien infektioiden hoitoon lapsilla ja nuorilla, kun sitä pidetään välttämättömänä.

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta kystisen fibroosin ja/tai vakavien infektioiden hoidosta lapsilla ja nuorilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Laskimonsisäisen aloitushoidon jälkeen voidaan siirtyä oraaliseen hoitoon tablettien tai suspension muodossa, jos se on lääkärin mielestä aiheellista. Oraaliseen hoitoon on siirryttävä mahdollisimman pian laskimonsisäisen hoidon jälkeen.

Vakavissa tapauksissa tai jos potilas ei kykene ottamaan tabletteja (esim. parenteraalista 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 muuta sopivaa samanaikaista antibioottihoitoa.

Tiettyjen infektioiden (esim. sisäsynnyttimien tulehdukset, vatsansisäiset infektiot, neutropeenisten potilaiden infektiot sekä luu- ja nivelinfektiot) hoito saattaa edellyttää muuta sopivaa samanaikaista antibioottihoitoa.

### Annostus

#### Aikuiset

Käyttöaiheet		Vuorokausiannos (mg)	Hoidon kokonaiskesto (johon sisältyy siirtyminen oraaliseen hoitoon mahdollisimman pian)
Alempien hengitysteiden infektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	7–14 vrk
Ylempien hengitysteiden infektiot	Kroonisen sinuiitin paheneminen	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 ulkokorvatulehdus	3 x 400 mg	28 vrk–3 kk

Virtsatieinfektiot (ks. kohta 4.4)	Akuutti 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 (akuutti)
Sukupuolielinten infektiot	Epididymo-orkiitti ja sisäsynnyttimien tulehdukset, mukaan lukien <i>Neisseria gonorrhoeae</i> -bakteerin aiheuttamat tapaukset	2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Vähintään 14 vrk
Maha-suolikanavan infektiot ja vatsansisäiset infektiot	Bakteerien, mukaan lukien <i>Shigella</i> spp.-bakteerien (mutta ei <i>Shigella dysenteriae</i> -bakteerin 1-tyypin), aiheuttama ripuli, ja matkailijan ripulin empiirinen hoito	2 x 400 mg	1 vrk
	<i>Shigella dysenteriae</i> -tyypin 1 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	
Luu- ja nivelinfektiot		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	enint. 3 kk
Siprofloksasiinia voidaan käyttää neutropeniaa sairastavien potilaiden kuumeen hoitoon, kun kuumetta epäillään bakteeritulehduksen aiheuttamaksi. Siprofloksasiinia on annettava yhdessä muun sopivan antibiootin kanssa virallisten ohjeiden mukaisesti.		2 x 400 mg – 3 x 400 mg	Hoitoa on jatkettava niin kauan kun potilaalla on neutropeniaa
Altistumisen jälkeinen inhalaatiopernaruton ennaltaehkäisy ja hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Lääkkeen anto 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 siirtyminen oraaliseen hoitoon mahdollisimman pian)
Kystinen fibroosi	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	10–14 vrk
Komplisoituneet virtsatieinfektiot ja akuutti	3 x 6 mg/painokilo – 3 x 10	10–21 vrk

pyelonefriitti	mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	
Altistumisen jälkeinen inhalaatiopernaruton ennaltaehkäisy ja hoito parenteraalista hoitoa vaativille potilaille. Lääkkeen anto 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 vakavat infektiot	3 x 10 mg/painokilo, enimmäisannos 400 mg	Infektion tyyppin mukaan

#### Iäkkäät potilaat

Iäkkäille potilaille määrättävä lääkeannos on valittava infektion vaikeusasteen ja potilaan kreatiniinipuhdistuman perusteella.

#### Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Suosittelut aloitus- ja ylläpitoannokset potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Seerumin kreatiniini (µmol/l)	Oraalinen annos (mg)
>60	<124	Ks. tavanomainen annostus
30–60	124 to 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

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Annostusta lapsille, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tutkittu.

#### Antotapa

Ciprofloxacin Navamedic-infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antoa. Jos liuos on sameaa, sitä ei saa käyttää.

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

Aikuisilla potilailla infuusion kesto on 60 minuuttia, kun Ciprofloxacin Navamedic-annos on 400 mg, ja 30 minuuttia, kun annos on 200 mg. Hidas infuusio suureen laskimoon vähentää potilaan kokemaa epämukavuutta ja laskimoärsytyksen riskiä.

Infuusioliuoksen voi antaa suoraan tai muihin yhteensopiviin infuusioliuoksiin sekoitettuna (ks. kohta 6.2).

#### **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

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

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

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on etenkin vanhemmilla ihmisillä suurentunut, ja myös aortta- 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 sydänlappiin 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 esiintyneet 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 aneurysman ja dissekaation että sydänlappävuotoa/läppäinsuffiensiä (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 Takayasan arteriitti tai jättisoluartriitti tai tiedossa oleva ateroskelroosi tai Sjögrenin oireyhtymä) tai lisäksi
- sydänlappävuodon/läppäinsuffiensiä (esimerkiksi infektiivinen endokardiitti).

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

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

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

##### Vakavat infektiot sekä grampositiivisten ja anaerobisten patogeenien aiheuttamat sekainfektiot

Siprofloksasiini monoterapiana ei sovellu vakavien infektioiden ja sellaisten sekainfektioiden hoitoon, jotka saattavat olla grampositiivisten tai anaerobisten patogeenien aiheuttamia. Tällaisten infektioiden hoidossa siprofloksasiinia on annettava yhdessä muiden sopivien antibioottien kanssa.

##### Streptokokin (mukaan lukien *Streptococcus pneumoniae*) aiheuttamat infektiot

Siprofloksasiinia ei suositella streptokokki-infektioiden hoitoon, sillä sen teho ei ole riittävä.

##### Sukupuolielinten infektiot

Epididymo-orchiitti ja sisäsynnyttimien tulehdukset voivat olla fluorokinolonille resistentin *Neisseria gonorrhoeae* -bakteerin aiheuttamia. Siprofloksasiinia on annettava yhdessä muun sopivan antibiootin (esim. kefalosporiinin) kanssa ellei siprofloksasiinille vastustuskykyistä *Neisseria gonorrhoeae* -bakteeria voida sulkea pois. Jos potilaan kliininen tila ei parane kolmen vuorokauden hoidon jälkeen, hoitoa on harkittava uudelleen.

##### Virtsatieinfektiot

*Escherichia colin* (yleisin virtsatieinfektioita aiheuttava taudinaiheuttaja) resistenssi fluorokinolonille vaihtelee Euroopan unionin alueella. Lääkkeen määrääjiä neuvotaan ottamaan huomioon *Escherichia colin* paikallisen fluorokinoloniresistenssin esiintyvyys.

### Vatsansisäiset infektiot

Kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja leikkauksen jälkeisistä vatsansisäisistä infektioista on vähän.

### Matkailijan ripuli

Siprofloksasiinia valittaessa on huomioitava informaatio relevanttien taudinaiheuttajien siprofloksasiiniresistenssistä maissa, joissa on matkustettu.

### Luu- ja nivelinfektiot

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

### Inhalaatiopernarutto

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 documents -aineistoon).

### Pediatriset potilaat

Siprofloksasiinia tulee käyttää lasten ja nuorten hoitoon saatavilla olevien virallisten ohjeiden mukaan. Siprofloksasiinihoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta kystisen fibroosin ja/tai vakavien infektioiden hoidosta lapsilla ja nuorilla.

Siprofloksasiinin on osoitettu aiheuttavan artropatiaa kasvuikäisten eläimien kantavissa nivelissä. Siprofloksasiinin käyttöä lapsilla tutkivan satunnaistetun kaksoissokkotutkimuksen (siprofloksasiini: n = 335, keski-ikä = 6,3 vuotta; verrokkit: n = 349, keski-ikä = 6,2 vuotta; ikäjakauma = 1–17 vuotta) turvallisuustiedot osoittavat, 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 virtsatieinfektioden 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 vakavat spesifiset infektiot

Muut vakavat infektiot virallisen ohjeistuksen mukaisesti huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen, kun muita hoitoja ei voi käyttää tai kun tavanomainen hoito on epäonnistunut ja kun mikrobiologinen dokumentaatio tukee siprofloksasiinin käyttöä. Siprofloksasiinin käyttöä muiden kuin edellä mainittujen vakavien 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 lukien 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.

### Lihakset ja luusto

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 vakavien 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.

Siprofloksasiinia on käytettävä varoen myastenia gravis -potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.8).

#### Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehdistusta 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).

#### Keskushermosto

Kinolonien tiedetään laukaisevan epileptisiä kohtauksia tai alentavan kouristuskykyä. Epileptisiä sarjakohtauksia (*status epilepticus*) on raportoitu. Siprofloksasiinia on annettava varoen, jos potilaalla on kouristuskohtauksille mahdollisesti altistavia keskushermostohäiriöitä. Jos potilaalla esiintyy kohtaus, siprofloksasiinihoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

#### Psyykkiset reaktiot

Jo ensimmäisen siprofloksasiiniannoksen jälkeen saattaa myös esiintyä psyykkisiä reaktioita. Masennus tai psykoosi saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa itsetuhokäyttäytymistä ja johtaa itsemurhayrityksiin tai itsemurhaan. Siprofloksasiinihoito on tällöin 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 neuvoo ilmoittamaan lääkärille 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).

#### 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 seuranta.

#### Ruoansulatuselimistö

Jos potilaalla esiintyy vaikeaa ja jatkuvaa ripulia hoidon aikana tai sen jälkeen (jopa useita viikkoja hoidon jälkeen) tämä saattaa viitata antibioottiliittiin (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 peristaltiikkaa vähentävien lääkkeiden käyttö on tällaisessa tilanteessa 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

Koska siprofloksasiini erittyy suuressa määrin muuttumattomana munuaisten kautta, annosta on muutettava kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, jotta siprofloksasiinin kertymisestä johtuvat haittavaikutukset eivät lisääntyisi.

#### Maksa ja sappi

Siprofloksasiini -hoidon 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 reaktioita 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. Siprofloksiinihoito saattaa aiheuttaa siprofloksasiinille resistenttien bakteerikantojen valikoitumista. Näin voi käydä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa ja sairaalaperäisten infektioiden yhteydessä ja/tai hoidettaessa *Staphylococcus*- ja *Pseudomonas*-bakteerin aiheuttamia infektiota.

#### Sytokromi P450

Siprofloksasiini estää CYP1A2-entsyymiä ja saattaa siten suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen valmisteiden (esim. teofylliinin, klotsapiinin, olantsapiinin, ropinirolin, titsanidiinin ja duloksetiinin, agomelatiinin) pitoisuutta seerumissa. Siprofloksasiinin ja titsanidiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. 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).

#### 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.

#### Injektiokohdan reaktiot

Paikallisia reaktioita on raportoitu siprofloksasiinin laskimonsisäisen annon jälkeen. Tällaisia reaktioita esiintyy yleisemmin, kun infuusio kestää 30 minuuttia tai vähemmän. Nämä voivat ilmetä paikallisina ihoreaktioina, jotka häviävät nopeasti, kun infuusio on lopetettu. Laskimoinfuusion antaminen jatkossa ei ole vasta-aiheista, paitsi jos reaktio toistuu tai pahenee.

#### Sydän

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä fluorokinoloneja, mukaan lukien siprofloksasiinia, 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 potilaat saattavat olla herkempiä QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden vaikutuksille. Tämän vuoksi siprofloksasiinia ja muita fluorokinoloneja pitää käyttää varoen näissä potilasryhmissä. (Ks. kohdat 4.2 iäkkäät, 4.5, 4.8 ja 4.9).

#### Näköhäiriöt

Jos näkö huonontuu tai silmissä koetaan vaikutuksia, tulisi kääntyä välittömästi silmälääkärin puoleen.

#### Glukoosirasitus

Ciprofloxacin Navamedic sisältää 55 mg/ml glukoosimonohydraattia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes.

#### 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, psyyke ja aistit), vaikuttavia lääkkeen aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia, jotka ovat riippumattomia potilaan iästä ja aikaisemmista riskitekijöistä. Siprofloksasiini-lääkeaineen ottaminen on lopetettava välittömästi, jos havaitaan minkä tahansa vakavan haittavaikutuksen ensimerkkejä tai oireita. Lisäksi potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä valmisteen määränneeseen lääkäriin lisäohjeita varten.

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

#### **Muiden valmisteiden vaikutukset siprofloksasiiniin:**

##### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Siprofloksasiinia, kuten muitakin fluorokinoloneja, on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa (esim. ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, makrolidit, psykoosilääkkeet). (Ks. kohta 4.4).

##### Probenesidi

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

##### Metoklopramidi

Metoklopramidi nopeuttaa suun kautta otetun siprofloksasiinin imeytymistä ja tämän takia siprofloksasiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan nopeammin. Siprofloksasiinin biologiseen hyötysuuteen tällä ei havaittu olevan vaikutusta.

##### Omepratsoli

Samanaikainen siprofloksasiinia ja omepratsolia sisältävien valmisteiden käyttö aiheuttaa siprofloksasiinin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvon lievää pienenemistä.

#### **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<sub>max</sub>-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. Titsanidiinia ei saa antaa potilaille samanaikaisesti Siprofloksasiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

##### 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 hyvin harvinaisissa tapauksissa henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aikana seerumin teofylliinipitoisuus on tarkistettava ja teofylliiniannosta pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

#### Muut ksantiinijohdannaiset

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

#### Fenytoiini

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

#### Siklosporiini

Yksittäisten raporttien mukaan siprofloksasiinin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa siklosporiinin munuaistoksisia vaikutuksia. Tutkimukset viittaavat siihen, että siprofloksasiini saattaa heikentää siklosporiinin interleukiini-2:n tuotantoon kohdistuvaa estovaikutusta. Retrospektiiviset tutkimukset viittaavat siihen, että siprofloksasiini voi suurentaa hylkimisen esiintymistiheyttä. Seerumin kreatiniinipitoisuuksia on seurattava.

#### K-vitamiiniantagonistit

Siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin samanaikainen käyttö saattaa vahvistaa K-vitamiiniantagonistin hyttymistä estävää tehoa. Riskiin vaikuttavat potilaan infektio, ikä ja yleiskunto. Siksi ei ole helppo arvioida siprofloksasiinin osuutta INR-arvon (international normalized ratio) nousuun. INR-arvoa on tarkkailtava tiheään siprofloksasiinin ja K-vitamiiniantagonistin (esim. varfariini, asenokumaroli, fenpropukumoni tai fluindioni) samanaikaisen käytön aikana ja pian sen jälkeen.

#### Glibenklamidi

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

#### Duloksetiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että duloksetiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP450 1A2 -isoentsyymien estäjien kuten fluvoksamiinin kanssa voi johtaa duloksetiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen kohoamiseen. Vaikka duloksetiinin mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin kanssa ei ole kliinistä tietoa, vastaavia vaikutuksia voidaan odottaa esiintyvän näiden yhteiskäytössä (ks. kohta 4.4).

#### Ropiniroli

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että ropinirolin ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö suurentaa ropinolin  $C_{max}$ -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

Terveillä tutkimushenkilöillä on osoitettu, että lidokaiinia sisältävien lääkevalmisteiden ja siprofloksasiinin (CYP450 1A2 -isoentsyymien keskivoimakas estäjä) samanaikainen käyttö vähentää laskimoon annetun lidokaiinin puhdistumaa 22 %. Vaikka lidokaiinihoito oli hyvin siedetty, mahdollisia yhteisvaikutuksia siprofloksasiinin kanssa ja siihen liittyviä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yhteiskäytössä.

### Klotsapiini

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

### Sildenafil

Sildenafilin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvot nousivat noin kaksinkertaisiksi terveillä tutkimus-henkilöillä, joille oli annettu suun kautta samaan aikaan 50 mg sildenafilia ja 500 mg siprofloksasiinia. Siksi varovaisuutta on noudatettava määrättäessä siprofloksasiinia samanaikaisesti sildenafiliin kanssa ottaen huomioon yhteiskäytön riskit ja hyödyt.

### Agomelatiini

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että fluvoksamiini (voimakas CYP450 1A2- isoentsyymien estäjä) estää merkittävästi agomelatiinin metaboliaa aiheuttaen agomelatiinialtistuksen kasvun 60-kertaiseksi. Vaikka kliinistä tietoa mahdollisesta yhteisvaikutuksesta siprofloksasiinin (kohtalainen CYP450 1A2- isoentsyymien estäjä) kanssa ei ole saatavilla, samanaikaisen käytön jälkeen samankaltaisia vaikutuksia on odotettavissa (ks. ”Sytokromi P450” kohdassa Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

### Tsolpideemi

Samanaikainen käyttö siprofloksasiinin kanssa voi aiheuttaa tsolpideemipitoisuuden kasvua veressä. Samanaikaista käyttöä ei suositella.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Raskauden aikaisesta hoidosta saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että siprofloksasiinilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Kinoloneille altistaminen on vaikuttanut nuorten eläinten ja eläinten sikiöiden kypsyttämättömiin rustoihin. Siksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lääke saattaisi vahingoittaa sikiön nivelrustoja ihmisellä (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi siprofloksasiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

Useimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja 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>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<b>Infektiot</b>		Mykoottiset superinfektiot			
<b>Veri ja imukudos</b>		Eosinofilia	Leukopenia Anemia Neutropenia Leukosytoosi Trombosytopenia Trombosytemia	Hemolyyttinen anemia Agranulosytoosi Pansytopenia (henkeä uhkaava) Luuydindep- ressio (henkeä uhkaava)	
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Allergiset reaktiot Allerginen edeema / angioedeema	Anafylaktinen reaktio Anafylaktinen sokki (henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4) Seerumitaudin kaltainen reaktio	
<b>Umpieritys</b>					Anti-diureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		Vähentynyt ruokahalu	Hyperglykemia Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)		Hypoglykeeminen kooma (ks. kohta 4.4).
<b>Psyykkiset häiriöt*</b>		Psykomotorinen hyperaktiivisuus / levottomuus	Sekavuus ja desorientaatio Ahdistusreaktio Epänormaalit unet Masennus (joka saattaa johtaa itsetuhoisiin ajatuksiin, itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan) (ks. kohta 4.4) Hallusinaatiot	Psykoottiset reaktiot (jotka saattavat johtaa itsetuhoisiin ajatuksiin, itsemurhan yritykseen tai itsemurhaan) (ks. kohta 4.4)	Mania, hypomania
<b>Hermosto*</b>		Päänsärky Huimaus Unihäiriöt Makuaistin häiriöt	Parestesia ja dysestesia Hypestesia Vapina Kouristuskohtaukset,	Migreeni Koordinaatiohäiriöt Kävelyhäiriöt Hajuaistin häiriöt	Perifeerinen neuropatia ja polyneuropatia (ks. kohta 4.4)

			mukaan lukien <i>status epilepticus</i> (ks. kohta 4.4) Huimaus	Kallonsisäisen paineen lisääntyminen ja aivojen valekasvain ( <i>pseudotumor cerebri</i> )	
<b>Silmät*</b>			Näköhäiriöt (esim. kaksoiskuvat)	Värinäköhäiriöt	
<b>Kuulo ja tasapainoelin*</b>			Tinnitus Kuulon menetys / heikentynyt kuulo		
<b>Sydän**</b>			Takykardia		Ventrikulaarinen arytmia ja 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>Ruoansulatus- elimistö</b>	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Maha- ja alavatsakivut Dyspepsia Ilmavaivat	Antibioottihoi- toon liittyvä koliitti (erittäin harvoin mahdollisesti henkeä uhkaava) (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti	
<b>Maksa ja sappi</b>		Transaminaasi- arvojen suurentuminen Bilirubiiniarvo- jen suurentuminen	Maksan vajaatoiminta Kolestaattinen keltaisuus Hepatiitti	Maksan nekroosi (voi kehittyä henkeä uhkaavaksi maksan vajaatoimin- naksi erittäin harvoissa yksittäistä- pauksissa) (ks. kohta 4.4)	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma Kutina Urtikaria	Valoherkkyys- reaktiot (ks. kohta 4.4)	Petekiät Erytema multiforme	Akuutti yleistynyt eksantematoot-

				Erytema nodosum Stevens–Johnsonin oireyhtymä (mahdollisesti henkeä uhkaava) Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisesti henkeä uhkaava)	tinin pustuloosi (AGEP) Lääkeaine-reaktio, johon liittyy eosinofiliaa sekä systeemisiä oireita (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos*</b>		Muskuloskeletaalin särky (esim. särky raajoissa, alaselässä, rintakipu) Artralgia	Lihassärky Artriitti Lihassänteyden ja lihaskouristusten lisääntyminen	Lihashäikö Jännetulehdus Jänteen repeämä (pääasiassa akillesjänteen) (ks. kohta 4.4) Myastenia gravis -oireiden paheneminen (ks. kohta 4.4)	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaisten toiminnan heikentyminen	Munuaisten vajaatoiminta Hematuria Kristalluria (ks. kohta 4.4) Tubulointerstitiaalinen nefriitti		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*</b>	Injektio- ja infuusiopaikan reaktio (vain laskimon-sisäinen anto)	Astenia Kuume	Edeema Hikoilu (hyperhidroosi)		
<b>Tutkimukset</b>		Veren alkalisen fosfaatin nousu	Amylaasi-pitoisuuden nousu		INR-arvon nousu (K-vitamiini-antagonistihoitoa saaneilla potilailla)

\* Kinolonien ja fluorokinolonien käyttöön liittyen on raportoitu hyvin harvoin vaikeita, pitkittyneitä (jopa kuukausia tai vuosia kestäviä), toimintakykyä häiritseviä ja mahdollisesti pysyviä, kehon eri elinjärjestelmiin, toisinaan useampiin (esim. jännetulehdus, jännerepeämä, nivelsärky, raajakivut, kävelyhäiriö, parestesia ja neuralgiaan liittyvät neuropatiat, väsymys, psyykkiset oireet [mukaan lukien unihäiriöt, ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset, masennus ja itsemurha-ajatukset], muistin ja keskittymiskyvyn heikkeneminen 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 sydänlappiin liittyviä läppävuotoja/läppäinsuffisienssia (katso kohta 4.4).

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

Yleinen	Oksentelu, transaminaasiarvojen ohimenevä suurentuminen, ihottuma
Melko harvinainen	Trombosytopenia, trombosytoosi, sekavuus ja desorientaatio, hallusinaatiot, parestesia ja dysestesia, kouristuskohtaukset, huimaus, näköhäiriöt, kuulon menetys, takykardia, vasodilataatio, hypotensio, ohimenevä maksan toiminnan heikentyminen, kolestaattinen keltaisuus, munuaisten vajaatoiminta, edeema
Harvinainen	Pansytopenia, luuydindepressio, anafylaktinen sokki, psykoottiset reaktiot, migreeni, hajuaistin häiriöt, heikentynyt kuulo, vaskuliitti, pankreatiitti, maksan nekroosi, petekiat, jätteen 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittatasapainon 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**

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

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

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

Tavallisten hätätoimenpiteiden, esim. mahalaukun tyhjennys ja sen jälkeen aktiivihien anto, lisäksi suositellaan munuaisten toiminnan (mukaan lukien virtsan pH-arvon) tarkkailua ja tarvittaessa virtsan happamuuden lisäämistä kristallurian ehkäisemiseksi. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava.

Kalsiumia tai magnesiumia sisältävät antasidit voivat teoriassa vähentää siprofloksasiinin imeytymistä yliannostuksessa.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Fluorokinolonit, ATC-koodi: J01MA02

#### Vaikutusmekanismi:

Fluorokinoloneihin kuuluvana antibakteerinsena valmisteena siprofloksasiinin bakteereja tuhoava vaikutus perustuu sekä tyyppin II topoisomeraasin (DNA-gyraasin) ja tyyppin IV topoisomeraasin estoon, sillä bakteerien DNA:n replikaatio-, transkriptio-, korjaus- ja rekombinaatioprosessit

tarvitsevat näitä isomeraaseja.

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde:

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

#### Resistenssimekanismi:

Siprofloksasiinin resistenssi *in vitro* voi syntyä vaihteellisella 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 kliiniseen resistenssiin luokan monille tai kaikille aktiivisille aineille. Lämpisemättömyys ja/tai resistenssin aktiivisten aineiden effluksipumppumeکانismit saattavat vaikuttaa vaihtelevasti fluorokinoloniherkkyyteen, mikä riippuu luokan aktiivisten aineiden fysikaaliskemiallisista 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-suositukset

<b>Mikro-organismit</b>	<b>Herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
<i>Enterobacteria</i>	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$H \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$H \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$H \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<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>	$H \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$H \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Lajista riippumattomat raja-arvot*	$H \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> *Staphylococcus* spp. - siprofloksasiinin raja-arvot liittyvät suurilla annoksilla annettavaan hoitoon.

\* Lajista riippumattomat raja-arvot on määritetty pääasiassa farmakokineettisten/farmakodynaamisten tietojen perusteella. Tällaiset arvot eivät ole sidoksissa lajien MIC-jakaumiin. Niitä käytetään vain sellaisten lajien yhteydessä, joille ei ole määritetty lajikohtaisia raja-arvoja, mutta ei lajeille, joiden herkkyydestä ei suositella.

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin vallitsevuus 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 vallitsevuus 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>



<p><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></p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u>  <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Muut mikro-organismit</u>  <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)  <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)  <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)  <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p><b>HANKITUN RESISTENSSIN KANNALTA MAHDOLLISESTI ONGELMALLISET LAJIT</b></p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>  <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)  <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>  <i>Acinetobacter baumannii</i>+  <i>Burkholderia cepacia</i>+*  <i>Campylobacter</i> spp.+*  <i>Citrobacter freundii</i>*  <i>Enterobacter 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>*</p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>LUONTAISESTI RESISTENTIT ORGANISMIT</b></p>
<p><u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobiset mikro-organismit</u>  Paitsi edellä luetellut</p>
<p><u>Muut mikro-organismit</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i></p>

### Ureaplasma urealyticum

\* Kliininen teho on osoitettu herkillä isolaateilla hyväksytyissä kliinisissä indikaatioissa.  
+ Resistenssarvo  $\geq 50\%$  vähintään yhdessä EU-maassa  
(\$): Luontainen kohtalainen herkkyys vaikka hankittua resistenssiä ei olisikaan  
(1): On suoritettu eläinkokeita Bacillus anthracis -itiöiden sisäänhengittämisestä aiheutuneilla infektioilla; nämä tutkimukset osoittavat, että altistumisen varhaisessa vaiheessa aloitetulla antibiootihoidolla vältetään taudin syntyminen, jos hoito vastaa itiöiden määrän lisääntymistä organismissa. Suositeltu käyttö ihmisillä perustuu ensisijaisesti in vitro -alittiuteen sekä eläinkokeiden tietoihin yhdessä vähäisten ihmiskokeiden tietojen kanssa. Kahden kuukauden siprofloksasiinihoitoa aikuisilla annostuksella 500 mg kahdesti päivässä pidetään tehokkaana estämään pernaruttoinfektio ihmisillä. Hoitavaa lääkärinä kehoitetaan tutustumaan pernaruton hoitoa koskeviin kansallisiin ja/tai kansainvälisiin konsensuskannanottoihin.  
(2): Metisilliinille resistentti *S. aureus* ovat hyvin usein resistenttejä myös fluorokinoloneille. Kaikilla stafylokokkilajeilla metisilliiniresistenssin yleisyys on noin 20–50 % ja se on yleensä suurempi sairaaloissa eristetyillä isolaateilla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

Kun 12 tunnin välein annettiin 200 mg:n siprofloksasiiniannos 60 minuutin infuusiona tai 250 mg:n oraalinen siprofloksasiiniannos, seerumin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävät alueet (AUC) ovat samanlaiset.

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 12 tunnin välein johti samanlaiseen huippupitoisuuteen ( $C_{max}$ ) 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 laaja vakaan tilan jakautumistilavuus: 2–3 l/painokilo. Useissa kudoksissa, kuten keuhkoissa (epiteelimesteessä, alveolimakrofageissa, biopsiakudoksessa), nenän sivuonteloissa, tulehdusleesioissa (kantariidiinia sisältävässä rakkulanesteessä) ja virtsa- ja sukupuolielimissä (virtsaesteessä, eturauhasessa, kohdun limakalvossa) saavutetaan suuri siprofloksasiinipitoisuus. Näissä kudoksissa kokonaispitoisuudet ovat suuremmat kuin plasmassa.

### Biotransformaatio

Neljää 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 CYP 450 1A2 -isoentsyymejä kohtalaisesti.

### Eliminaatio

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

<b>Siprofloksasiinin eliminaatio (% annoksesta)</b>		
	<b>Laskimonsisäinen anto</b>	
	<b>Virtsa</b>	<b>Uloste</b>
Siprofloksasiini	61,5	15,2
Metaboliitit (M1–M4)	9,5	2,6

Munuaispuhdistuma on 180–300 ml/kg/h ja kokonaispuhdistuma 480–600 ml/kg/h. Siprofloksasiini erittyy sekä glomerulussuodatuksen että tubulaarisen erittymisen kautta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta pidentää siprofloksasiinin puoliintumisaikaa jopa 12 tuntiin saakka.

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

### Pediatriset potilaat

Tietoja farmakokinetiikasta lapsipotilailla on 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 vakavaa 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 1 tunnin kestävästä laskimonsisäisestä infuusiosta annoksella 10 mg/kg. AUC-arvo alle yhden vuoden ikäisillä oli 17,4 mg\*h/l (vaihteluväli 11,8–32,0 mg\*h/l) ja 1–5-vuotiailla 16,5 mg\*h/l (vaihteluväli 11,0–23,8 mg\*h/l).

Nämä arvot ovat samaa luokkaa kuin aikuispotilailla hoitoannoksilla raportoidut arvot. Erityyppisiä infektioita sairastavien lasten farmakokineettisen analyysin perusteella oletettu puoliintumisaika lapsilla on noin 4–5 tuntia ja oraalisen suspension biologisen hyötyosuuden vaihteluväli on 50–80 %.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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 oli vastaava kuin muiden gyraasin estäjien vaikutus.

### Artikulaarinen siedettävyyden

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maitohappo  
Glukoosimonohydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

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: 3,5–4,6).

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.  
Pidä pussi foliopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Nexcel-pussi foliopakkauksessa.

10 x 100 ml pussi

10 x 200 ml pussi

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

On suositeltavaa, että infuusionesteeseen ei lisätä mitään.

Pussi tulee säilyttää ulkopakkauksessa käyttöön saakka. Herkkä valolle.

Käytettävä välittömästi pussin avaamisen jälkeen. Käyttämättä jäänyt valmiste tulee hävittää välittömästi käytön jälkeen.

Älä käytä valmistetta, jos huomaat näkyviä merkkejä valmisteen laadun heikkenemisestä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Navamedic ASA  
Postboks 2044 Vika  
0125 Oslo  
Norja  
Sähköposti: infono@navamedic.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22609

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

19/12/2008 / 19.3.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.12.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciprofloxacin Navamedic 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciprofloxacinlaktat 2,544 mg/ml motsvarande ciprofloxacin 2 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt

Glukosmonohydrat 55 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar lösning, fri från synliga partiklar.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ciprofloxacin Navamedic infusionsvätska, lösning är indicerad 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.

#### Vuxna

- Nedre luftvägsinfektioner orsakade av gramnegativa bakterier
  - exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom (*Vid exacerbationer av kronisk obstruktiv lungsjukdom ska Ciprofloxacin Navamedic infusionsvätska 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 purulent otitis media
- Exacerbation av kronisk sinusit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Urinvägsinfektioner
  - akut pyelonefrit
  - komplicerade urinvägsinfektioner
  - bakteriell prostatit
- Infektioner i genitala området
  - epididymoorkit inklusive fall orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*
  - inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektioner i gastrointestinalkanalen (t.ex. turistdiarré)
- Intraabdominella infektioner
- Infektioner i hud och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier
- Malign extern otit
- Infektioner i skelett och leder
- Ciprofloxacin kan användas för behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion

- Pulmonell anthrax (profylax och behandling efter exposition)

#### Barn och ungdomar

- Bronkopulmonella infektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros
- Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- Pulmonell anthrax (profylax och behandling efter exposition)

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).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

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 behandlingen övergå till oral behandling med tabletter eller suspension om det är kliniskt indikerat efter beslut av läkare. Intravenös behandling ska följas av oral behandling så snart som möjligt.

I svåra fall eller om patienten inte kan ta tabletter (t.ex. patienter som får enteral nutrition) rekommenderas att behandlingen inleds 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 ciprofloxacidoser och samtidigt administrering med 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 samtidig administrering med andra antibakteriella medel.

### Dosering

#### Vuxna

Indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
Infektioner i nedre luftvägarna		400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar
Infektioner i övre luftvägarna	Exacerbation av kronisk sinuit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Kronisk purulent	400 mg 2 gånger	7 till 14 dagar

	otitis media	dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	
	Malign extern otit	400 mg 3 gånger dagligen	28 dagar till 3 månader
U rinvägsinfektioner (se avsnitt 4.4)	Komplicerad akut pyelonefrit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 21 dagar, kan fortsätta för längre tid än 21 dagar vid vissa speciella tillstånd (såsom abcesser)
	Bakteriell prostatit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	2 till 4 veckor (akut).
Infektioner i genitala området	Epididymoorkit och inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av känsliga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i magtarmkanalen och intraabdominella infektioner	Diarré orsakad av bakteriella patogener inklusive <i>Shigella</i> spp. (andra än <i>Shigella dysenteria</i> typ 1) och empirisk behandling av svår turistdiarré	400 mg 2 gånger dagligen	1 dag
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	400 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 gånger dagligen	3 dagar
	Tyfoid feber	400 mg 2 gånger dagligen	7 dagar
	Intraabdominella infektioner orsakade av gramnegativa bakterier	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	5 till 14 dagar
Infektioner i huden och mjukdelar orsakade av gramnegativa bakterier	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar	
Infektioner i skelett och leder	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Högst 3 månader	
Neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion. Ciprofloxacin ska ges samtidigt med lämpligt antibakteriellt medel (lämpliga antibakteriella medel) i enlighet med officiella riktlinjer.	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Behandlingen ska pågå under hela neutropeniperioden.	
Pulmonell anthrax postexpositionsprofylax och behandling för personer som kräver parenteral behandling. Administrering av läkemedel ska inledas så snart som möjligt	400 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>	



efter misstänkt eller bekräftad exponering.		
---	--	--

### Pediatrik population

<b>Indikationer</b>	<b>Daglig dos i mg</b>	<b>Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)</b>
Cystisk fibros	10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen men högst 400 mg per dos.	10 till 14 dagar
Komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit	6 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen till 10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos.	10 till 21 dagar
Pulmonell anthrax postexpositionsprofylax och behandling för personer som kräver parenteral behandling. Administrering av läkemedel ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen till 15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos.	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>
Andra allvarliga infektioner	10 mg/kg kroppsvikt 3 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos	Ska anpassas till typen av infektion

### Äldre patienter

Äldre patienter ska få 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/minut/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Serumkreatinin (µmol/l)</b>	<b>Intravenös dos (mg)</b>
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30-60	124 till 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 Navamedic ska kontrolleras visuellt innan användning. Får inte användas om lösningen är grumlig.

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

Till vuxna patienter är infusionstiden 60 minuter för 400 mg Ciprofloxacin och 30 minuter för 200 mg Ciprofloxacin. Långsam infusion i en stor ven minskar patientens obehag och risken för venös irritation.

Infusionslösningen kan ges antingen direkt eller efter blandning med andra kompatibla infusionslösningar (se avsnitt 6.2).

#### 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 och 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).

##### Aortaaneurysm och aortadissektion, 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 följd 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 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, jättecellsarterit, 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 rådask 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 administreras tillsammans med andra lämpliga antibakteriella ämnen.

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

Ciprofloxacin rekommenderas inte för behandling av streptokockinfektioner beroende på otillräcklig effekt.

### Infektioner i genitala området

Epididymoorkit och inflammationer i lilla bäckenet kan orsakas av fluorokinolon-resistenta *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloxacin ska ges tillsammans med ett annat lämpligt antibakteriellt medel (t.ex. cefalosporin) om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar ska behandlingen omprövas.

### Urinvägsinfektioner

Resistens mot fluorokinoloner av *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 hos 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.

### Pulmonell anthrax

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

### Pediatrisk population

Användningen av ciprofloxacin på barn och ungdomar ska följa tillgängliga 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 hos djur. Säkerhetsdata från en randomiserad dubbel-blind studie rörande användning av ciprofloxacin hos 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 ledrelaterade 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. Ökningen i förekomsten av misstänkt läkemedelsrelaterad artropati mellan de olika grupperna mätt över tiden var inte statistiskt signifikant. Behandling ska endast initieras efter noggrann bedömning av risk/nytta, på grund av eventuella biverkningar relaterade till leder och/eller kringliggande vävnad. (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 av urinvägsinfektioner ska övervägas när annan behandling inte kan användas, och ska baseras på resultaten från den mikrobiologiska dokumentationen. Kliniska studier har inkluderat barn och ungdomar i åldern 1–17 år.

### Andra specifika svåra infektioner

Andra svåra infektioner som stämmer överens med officiella riktlinjer eller efter noggrann bedömning av risk/nytta när annan behandling inte kan användas eller efter bristande svar på konventionell behandling samt när den mikrobiologiska dokumentationen 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 allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi och anafylaktoida reaktioner, kan uppträda efter en engångsdos (se avsnitt 4.8) och kan vara livshotande. Om sådan reaktion uppträder, ska ciprofloxacin-behandlingen avslutas och adekvat medicinsk behandling initieras.

#### Muskuloskeletala systemet

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

Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med myastenia gravis (se avsnitt 4.8).

#### Seninflammation och senruptur

Seninflammation och senruptur (särskilt, men inte begränsat till, hälsenan), ibland bilaterala, kan uppstå redan inom 48 timmar efter påbörjad behandling med kinoloner och fluorokinoloner men har även rapporterats uppkomma upp till flera månader efter avslutad behandling. Risken för seninflammation och senruptur är högre hos 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 seninflammation (t.ex. smärtsam svullnad, inflammation) ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas och alternativ behandling övervägas. Den eller de drabbade extremiteterna ska behandlas på lämpligt sätt (t.ex. immobilisering). Kortikosteroider ska inte användas vid tecken på seninflammation.

#### 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-strålning under behandlingen (se avsnitt 4.8).

#### Centrala nervsystemet

Kinoloner är kända för att kunna utlösa krampanfall eller sänka tröskeln för krampanfall. Fall av status epilepticus har rapporterats. Ciprofloxacin ska användas med försiktighet till patienter med CNS-störning vilket kan orsaka ökad risk för krampanfall. Om krampanfall uppträder ska behandlingen med ciprofloxacin avbrytas (se avsnitt 4.8).

#### Psykiatriska reaktioner

Psykiatriska reaktioner kan uppkomma redan efter den första administreringen av ciprofloxacin. I sällsynta fall kan depression eller psykos leda till ett självskadande beteende som kulminerar i självmordsförsök eller fullbordat självmord. I dessa fall ska ciprofloxacin-behandlingen avslutas.

#### Perifer neuropati

Fall av sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati som resulterat i parestesi, hypoestesi, dysestesi eller svaghet 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).

### Dysglykemi

Likt 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.e.x. glibenklamid) eller insulin. Fall av hypoglykemisk koma har rapporterats. För diabetespatienter rekommenderas noggrann monitorering av blodsöcket.

### Gastrointestinalsystemet

Förekomsten av svår och ihållande diarré under och 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 ciprofloxacin omedelbart sättas ut 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 i oförändrad form via njurarna krävs dosjustering enligt avsnitt 4.2 hos patienter med nedsatt njurfunktion för att undvika en ökning av läkemedelsbiverkningar orsakade av ackumulerat 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-fosfatdehydrogenas-brist

Hemolytiska reaktioner har rapporterats för ciprofloxacin hos patienter med glukos-6-fosfat dehydrogenasbrist. Dessa patienter ska undvika ciprofloxacinanvändning om inte den potentiella nyttan är större än den möjliga risken. I denna situation ska potentiell förekomst 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 särskild risk för val av ciprofloxacin-resistenta bakterier under förlängd behandlingstid, och vid behandling av sjukhusinfektioner och/eller infektioner orsakade av *Staphylococcus*- och *Pseudomonas*- stammar.

### Cytokrom P450

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

### Metotrexat

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

### Interaktion med laboratorietester

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

### Reaktion vid injektionsstället

Lokala reaktioner vid stället för den intravenösa administreringen har rapporterats i samband med intravenös administrering av ciprofloxacin. 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 inte kontraindicerad om inte reaktionerna återuppträder eller förvärras.

#### Hjärtat

Försiktighet bör iaktas när fluorokinoloner, inklusive ciprofloxacin används av patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet, som till exempel:

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

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

#### Ögon

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

#### Glukosinnehåll i infusionslösningen

Ciprofloxacin Navamedic innehåller 55 mg/ml glukosmonohydrat. Detta ska beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

#### 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.

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

#### Effekter av andra läkemedel på ciprofloxacin

##### Läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet

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

##### Probenecid

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

##### Metoklopramid

Metoklopramid påskyndar absorptionen av (oralt) ciprofloxacin vilket resulterar i en kortare tid tills den maximala plasmakoncentrationen uppnås. Ingen effekt på ciprofloxacins biotillgänglighet syntes.

##### Omeprazol

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

## Effekter av ciprofloxacin på andra läkemedel

### Tizanidin

Tizanidin får inte ges samtidigt med ciprofloxacin (se avsnitt 4.3). I en klinisk studie med friska försökspersoner sågs en ökning av tizanidins serumkoncentrationer ( $C_{\max}$ -ökning: 7-faldig, intervall: 4- till 21-faldigt; AUC-ökning: 10-faldig, intervall: 6- till 24-faldigt) 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 leda till ökade plasmanivåer av metotrexat och ökad risk för metotrexatrelaterade toxiska reaktioner. Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

### Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och teofyllin kan orsaka en oönskad ökning av serumkoncentrationen av teofyllin. Detta kan leda till teofyllinframkallade biverkningar, som i sällsynta fall kan vara livshotande eller dödliga. Vid kombinerad 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 övervakning av läkemedelsnivåerna rekommenderas.

### Ciklosporin

En övergående ökning av koncentrationen av serumkreatinin observerades när läkemedelsprodukter som innehöll ciprofloxacin och ciklosporin administrerades samtidigt. Därför är det nödvändigt att ofta (två gånger i veckan) kontrollera serumkreatininkoncentrationerna hos dessa patienter.

### Vitamin K-antagonister

Samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist kan förstärka dess antikoagulerande verkan. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, ålder och patientens allmäntillstånd vilket gör att ciprofloxacins bidrag till ökningen av INR-värdet (international normalized ratio) är svårt att bedöma. INR-värdet ska kontrolleras ofta under och kort efter samtidig administrering av ciprofloxacin med en vitamin K-antagonist (t.ex. warfarin, acenokumarin, fenprokuomon eller fluindion).

### Glibenklamid

I särskilda fall kan samtidig administrering av läkemedel innehållande ciprofloxacin och glibenklamid intensifiera effekten av glibenklamid (hypoglykemi).

### Duloxetin

Kliniska studier har visat att samtidig användning av duloxetin med starka hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, t.ex. fluvoxamin, ökar AUC och  $C_{\max}$  för duloxetin. Trots att det inte finns några kliniska data tillgängliga rörande en möjlig interaktion 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, resulterar i en ökning av  $C_{\max}$  och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %. Övervakning av ropinirol-relaterade biverkningar och lämplig dosjustering rekommenderas under och kort tid efter samtidig administrering av ciprofloxacin (se avsnitt 4.4).

### Lidokain

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig användning av läkemedel innehållande lidokain och ciprofloxacin, en medle stark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, sänker clearance för intravenöst lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandlingen tolererades väl kan en möjlig interaktion med ciprofloxacin förknippad med biverkningar uppstå 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 efter samtidig administrering av ciprofloxacin rekommenderas (se avsnitt 4.4).

### Sildenafil

Hos friska försökspersoner ökade  $C_{max}$  och AUC för sildenafil ungefär tvåfaldigt efter en oral dos på 50 mg som gavs samtidigt med 500 mg ciprofloxacin. Försiktighet ska därför iaktas när ciprofloxacin förskrivs tillsammans med sildenafil och riskerna och nyttan bör tas i beaktande.

### Agomelatin

I kliniska studier påvisades att fluvoxamin, som en stark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, markant inhiberar metabolism av agomelatin vilket resulterar i en 60-faldig ökning av agomelatinexponeringen. Trots att inga kliniska data finns tillgängliga för en möjlig interaktion med ciprofloxacin, en måttlig hämmare av CYP450 1A2, kan liknande effekter förväntas vid samtidig administrering ("Cytochrome P450" i avsnittet "Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning").

### Zolpidem

Samtidig administrering av ciprofloxacin kan öka blodhalten av zolpidem, samtidig användning rekommenderas inte.

## **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 skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur so exponerats 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).

Som en säkerhetsåtgärd är det att föredra att undvika användningen av ciprofloxacin under graviditet.

### Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk. 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 förekommande biverkningarna är illamående och 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 sorterade efter kategori och frekvens i listan nedan. Frekvensanalysen inkluderar sammanlagda data från oral och intravenös administrering.



<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<b>Sällsynta</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<b>Mycket sällsynta</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Infektioner och infestationer</b>		mykotiska superinfektioner			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		eosinofili	leukopeni anemi neutropeni leukocytos trombocytopeni trombocytemi	hemolytisk anemi agranulocytos pancytopeni (livshotande) b enmärgsdepression (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>		minskad aptit	hyperglykemi hypoglykemi (se avsnitt 4.4)		hypoglykemisk koma (se avsnitt 4.4).
<b>Psykiatriska störningar*</b>		psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	förvirring och desorientering ångestreaktion onormala drömmar depression (potentiellt kulminerande i självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4) hallucinationer	psykotiska reaktioner (potentiellt kulminerande i självmordsföreställningar/tankar eller självmordsförsök och fullbordat självmord) (se avsnitt 4.4)	mani, hypomani

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<b>Sällsynta</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<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 yrsel sömnstörningar smakförändringar	parestesi och dysestesi hypoestesi tremor krampanfall inkl. status epilepticus (se avsnitt 4.4) yrsel	migrän försämrad koordinationsförmåga gångrubbing störning i luktnerven intrakraniell hypertension och pseudotumor cerebri	perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt 4.4)
<b>Ögon*</b>			synrubbing	förvrängt färgseende	
<b>Öron och balansorgan*</b>			tinnitus hörsel förlust/nedsatt hörsel		
<b>Hjärtat**</b>			takykardi		ventrikulär arytmi och torsades de pointes (rapporterat främst hos patienter med risk för QT-förlängning), EKG QT förlängt (se avsnitt 4.4 och 4.9)
<b>Blodkärl**</b>			vasodilatation hypotension	vaskulit	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
<b>Magtarmkanalen</b>	illamående diarré	kräkning smärta i magtarmkanalen och buken dyspepsi flatulens	antibiotikaassocierad kolit (i mycket sällsynta fall med möjlig dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)	pankreatit	
<b>Lever och gallvägar</b>		förhöjt transaminas förhöjt bilirubin	leversvikt kolestatisk ikterus hepatit	levernekros (i mycket sällsynta fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt 4.4)	

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b> ( $\geq 1/100$ , < 1/10)	<b>Mindre vanliga</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100)	<b>Sällsynta</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000)	<b>Mycket sällsynta</b> ( $< 1/10\ 000$ )	<b>Ingen känd frekvens</b> (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		hudutslag pruritus urtikaria	ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)	petekier erythema multiforme erythema nodosum 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>		muskulo-skeletal smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmärta) artralgi	myalgi artrit ökad muskeltonus och kramper	muskelsvaghet tendinit senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt 4.4) exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt 4.4)	
<b>Njurar och urinvägar</b>		nedsatt njurfunktion	njursvikt hematuri krystalluri (se avsnitt 4.4) tubulointerstitial nefrit		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället*</b>	reaktioner vid injektions- och infusionsstället (endast vid intravenös administration)	asteni feber	ödem svettning (hyperhidros)		
<b>Under-sökningar</b>		förhöjning av alkaliska fosfatvärden i blodet	förhöjt amylas		förhöjt INR (international normalized ratio) (hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister)

\*Mycket sällsynta fall av allvarliga, långvariga (upp till månader eller år) funktionsnedsättande och

eventuellt irreversibla allvarliga biverkningar som påverkar olika, ibland flera organsystem och sinnen (inklusive biverkningar såsom seninflammation, senruptur, artralgi, smärta i extremiteter, gångrubbning, neuropatier som associeras med parestesi och neuralgi, trötthet, psykiatriska symtom [inklusive sömnstörningar, ångest, panikattacker, depression och självmordstankar], försämrat minne och koncentrationsförmåga och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

\*\* Fall av aortaaneurysm och dissektion, ibland följd 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 undergrupp patienter som fick intravenös eller sekventiell (intravenös till oral) behandling:

Vanliga	kräkning, övergåendeförhöjt alkaliskt fosfatavärde, hudutslag
Mindre vanliga	trombocytopeni, trombocytos, förvirring och desorientering, hallucinationer, parestesi och dysestesi, krampanfall, yrsel, synstörningar, hörselörlust, takykardi, vasodilatation, hypotension, övergående nedsatt leverfunktion, kolestatisk ikterus, njursvikt, ödem
Sällsynta	pancytopeni, benmärgsdepression, anafylaktisk chock, psykotiska reaktioner, migrän, störningar i luktnerven, nedsatt hörsel, vaskulit, pankreatit, levernekros, petekier, senruptur.

#### Pediatriska patienter

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

I händelse av överdosering, ska symtomatisk behandling initieras. EKG-monitorering bör göras på grund av möjligheten för förlängt QT-intervall.

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

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

Utöver bedömning av nödsituationen, 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. Patienterna ska hållas väl hydrerade.

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.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** Fluorokinoloner, ATC-kod J01MA 02.

#### Verkningsmekanism:

Som ett fluorokinolon-antibakteriellt ämne är ciprofloxacin's baktericida effekt ett resultat av hämningen av både typ II-topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för bakteriell DNA-replikering, transkription, reparation och rekombination.

#### PK/PD relationen:

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 uppnås genom en stegvis process av mutationer på målställen i både DNA-gyras och topoisomeras IV. Graden av den resulterande korsresistensen 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 resistenspåverkande effluxpumpmekanismer för en aktiv substans kan ha en varierande effekt på känsligheten för fluorokinoloner, vilken beror på fysiokemiska egenskaper hos olika aktiva substanser inom klassen och affiniteten i transportsystemet hos varje aktiv substans. Alla *in vitro*-resistansmekanismer är ofta observerade i kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika såsom permeationsbarriärer (vanligt för *Pseudomonas Aeuerginosa*) 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 Rekommendationer

Mikroorganismer	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Icke artrelaterade brytpunkter*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup>*Staphylococcus* spp.- brytpunkter för ciprofloxacin relateras till högdosterapi.

\*Icke artrelaterade brytpunkter har fastställts huvudsakligen genom PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningar för specifika arter. De ska endast användas för arter som inte har fått en artspecifik brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.

Förekomsten av förvärd resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information avseende resistens är önskvärd, framför allt vid behandling av svåra infektioner. Expertråd bör vid behov inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av ämnet vid åtminstone vissa infektioner kan ifrågasättas.

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

<b>VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER</b>
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <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>
Anaeroba mikroorganismer <i>Mobiluncus</i>
Andra mikroorganismer <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM</b>
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> +  <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter 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> *

Anaeroba mikroorganismer <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>ORGANISMER MED NEDÄRVD 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 Undantagna de ovan listade
Andra mikroorganismer <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat för godkända kliniska indikationer. + Resistensgrad $\geq 50\%$ i ett eller flera EU-länder. (\$): Naturlig intermediär känslighet i avsaknad av erhållen resistensmekanism. (1): (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 exposition gör att sjukdomen kan undvikas om behandlingen anpassas till minskningen av antalet sporer i organismen med den infektiösa dosen. Den rekommenderade dosen till människa är i först hand baserad på <i>in vitro</i> känslighet och på djurexperimentella data tillsammans med begränsade humandata. Två månaders behandlingstid för vuxna med oralt ciprofloxacin givet som en dos på 500 mg 2 gånger dagligen, är dock att betrakta som effektivt för att förhindra anthraxinfektion hos människa. Den behandlande läkaren hänvisas till nationella och/eller internationella konsensusdokument rörande behandling av anthrax. (2): (2) Meticillinresistenta <i>S.aureus</i> visar oftast samtidigt resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot meticillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokockstammar och är vanligtvis högre i sjukhusisolat.

## 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 intravenöst administrerade doser upp till 400 mg.

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

En intravenös infusion med 200 mg ciprofloxacin 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 intravenös infusion med 400 mg ciprofloxacin under 60 minuter var 12:e timme var bioekvivalent med en 500 mg oral dos var 12:e timme med avseende på AUC.

Den intravenösa dosen med 400 mg som administrerades under 60 minuter var 12:e timme resulterade i ett  $C_{max}$  liknande det som sågs efter en 750 mg oral dos.

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

### Distribution

Proteinbindningen för ciprofloxacin är låg (20-30 %). Ciprofloxacin finns i plasma 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 flera olika vävnader såsom lungor (epitelvätska, alveolära makrofager, biopsivävnad), bihålorna och inflammerade skador (vätskande kantaridinblåsor) och i det urogenitala området (urin, prostata, endometriet) där totala koncentrationer överstigande koncentrationerna i plasma uppnås.

### Metabolism

Låga koncentrationer av fyra metaboliter har rapporterats vilka identifierades 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 moderssubstanten.

Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 iso-enzym.

### Eliminering

Ciprofloxacin utsöndras till stor del 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 <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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.

### Pediatrik population

Farmakokinetiska data för barn är begränsade.

I en studie med barn var C<sub>max</sub> och AUC inte åldersberoende (över 1 års ålder). Ingen märkbar ökning för C<sub>max</sub> och AUC iaktogs vid upprepad dosering (10 mg/kg tre gånger dagligen).

Hos 10 barn med svår sepsis var C<sub>max</sub> 6,1 mg/l (intervall 4,6-8,3 mg/l) efter en timmes intravenös infusion av 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 åldersgrupp.

Dessa värden är inom de intervall som rapporterats 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

Icke-kliniska data visar inga särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende toxicitet vid singeldos och upprepad dosering, karcinogenicitet och reproduktionseffekter. Liksom ett antal andra kinoloner är ciprofloxacin fototoxiskt hos djur vid kliniskt relevanta nivåer för exponering. Data på fotomutagenicitet/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 att belastningen på lederna minskas. Studier på vuxna djur (råtta, hund) visar inga bevis på broskskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin svåra ledförändringar vid terapeutiska doser efter tvåveckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter fem månader.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mjölksyra  
Glukosmonohydrat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i 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: 3.5–4.6).

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i skydd mot kyla. Får inte frysas.  
Förvara påsen i folien. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Nexcelpåse i folie.  
10 x 100 ml påse  
10 x 200 ml påse  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga tillsatser bör göras till infusionslösningen.

Påsen ska förvaras i den yttre påsen tills den ska användas. Ljuskänsligt.  
Ska användas omedelbart efter att påsen har öppnats. Kassera överblivet innehåll omedelbart efter användning. Använd inte om du noterar synliga försämringar.

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

Navamedic ASA  
Postboks 2044 Vika  
0125 Oslo

Norge

E-post: infono@navamedic.com

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

22609

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

19/12/2008 / 19.3.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

5.12.2024