

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ciprofloxacin Navamedic 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ciprofloksacinlaktat 2,544 mg/ml tilsvarende ciprofloksacin 2 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Glukosemonohydrat 55 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar løsning, uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ciprofloxacin Navamedic infusjonsvæske, oppløsning er indisert for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1). Det skal legges spesiell vekt på tilgjengelig informasjon om resistens mot ciprofloksacin før behandling påbegynnes.

Voksne

- Nedre luftveisinfeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier:
 - Forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom (Ved forverring av kronisk obstruktiv lungesykdom skal Ciprofloxacin Navamedic kun brukes når andre antibakterielle midler, som vanligvis anbefales for behandling av disse infeksjonene, er uegnet).
 - Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose eller ved bronkiektasi
 - Pneumoni
- Kronisk purulentotitis media
- Forverring av kronisk sinusitt, spesielt hvis forårsaket av Gram-negative bakterier
- Urinveisinfeksjoner
 - Akutt pyelonefritt
 - Kompliserte urinveisinfeksjoner
 - Bakteriell prostatitt
- Infeksjoner i kjønnsorganene
 - Epididymo-orchitt inkludert tilfeller forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae*
 - Bekkeninfeksjon (PID) inkludert tilfeller forårsaket av *Neisseria gonorrhoeae*
- Gastrointestinale infeksjoner (f.eks. turistdiaré)
- Intraabdominale infeksjoner
- Infeksjoner i hud og bløtvev forårsaket av Gram-negative bakterier
- Malign ekstern otitt
- Infeksjoner i skjelett og ledd
- Ciprofloksacin kan brukes til behandling hos pasienter med nøytropeni der feberen mistenkes å være forårsaket av en bakterieinfeksjon
- Inhalasjonsanthrax (profylakse og behandling etter eksponering)

Barn og ungdom

- Bronkopulmonale infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose
- Komplisert urinveisinfeksjon og akutt pyelonefritt
- Inhalasjonsanthrax (profylakse og behandling etter eksponering)

Ciprofloksacin kan også brukes til å behandle alvorlige infeksjoner hos barn og ungdom når dette vurderes som nødvendig.

Behandling skal bare initieres av lege med erfaring i behandling av cystisk fibrose og/eller alvorlige infeksjoner hos barn og ungdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen bestemmes av indikasjonen, alvorlighetsgraden og infeksjonsfokus, den aktuelle organismens følsomhet for ciprofloksacin, pasientens nyrefunksjon, og hos barn og ungdom også kroppsvekt.

Behandlingstiden avhenger av infeksjonens alvorlighet samt klinisk og bakteriologisk utvikling.

Etter initial intravenøs behandling, kan det skiftes til oral behandling med tabletter eller suspensjon etter legens kliniske vurdering. Intravenøs behandling bør hurtigst mulig følges opp med oral behandling.

I alvorlige tilfeller eller hvis pasienten ikke er i stand til å ta tabletter (for eksempel pasienter som får enteral ernæring), er det anbefalt å starte behandlingen med intravenøst ciprofloksacin inntil det er mulig å skifte til peroral administrering.

Behandling av infeksjoner på grunn av visse bakterier (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* eller *Stafylokokker*) kan kreve høyere doser ciprofloksacin og samtidig administrering av andre passende antibakterielle midler.

Behandling av noen infeksjoner (f.eks. bekkeninfeksjoner (PID), intraabdominale infeksjoner, infeksjoner hos pasienter med nøyttropeni og infeksjoner i skjelett og ledd) kan kreve samtidig administrering av andre passende antibakterielle midler.

Dosering

Voksne

Indikasjoner		Daglig dose i mg	Total behandlingstid (inkludert skifte til peroral behandling så fort som mulig)
Infeksjoner i nedre luftveier		400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	7-14 dager
Infeksjoner i øvre luftveier	Forverring av kronisk sinusitt	400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	7-14 dager
	Kronisk purulent otitis media	400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	7-14 dager
	Malign ekstern otitt	400 mg tre ganger daglig	28 dager til 3 måneder
Urinveisinfeksjoner	Komplisert akutt	400 mg to ganger daglig	7-21 dager, behandlingen kan

(se pkt. 4.4)	pyelonefritt	til 400 mg tre ganger daglig	forlenges til mer enn 21 dager i spesielle tilfeller (slik som abscesser)
	Bakteriell prostatitt	400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	2 - 4 uker (akutt)
Genitale infeksjoner	Epididymo-orchitt og bekkeninfeksjon inkludert infeksjoner forårsaket av <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	Minst 14 dager
Gastrointestinale og intraabdominale infeksjoner	Diaré forårsaket av bakterielle patogener inkludert <i>Shigella</i> spp. (unntatt <i>Shigella dysenteriae</i> type 1) og empirisk behandling av alvorlig turistdiaré	400 mg to ganger daglig	1 dag
	Diaré forårsaket av <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	400 mg to ganger Daglig	5 dager
	Diaré forårsaket av <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg to ganger daglig	3 dager
	Tyfoidefeber	400 mg to ganger daglig	7 dager
	Intraabdominale infeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier	400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	5-14 dager
Infeksjoner i hud og bløtvev forårsaket av Gram-negative bakterier		400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	7-14 dager
Infeksjoner i skjelett og ledd		400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	Maks. 3 måneder
Pasienter med nøytropeni der feberen mistenkes å være forårsaket av en bakterieinfeksjon. Ciprofloksacin bør kombineres med et eller flere velegnede antibakterielle midler i henhold til offisielle retningslinjer.		400 mg to ganger daglig til 400 mg tre ganger daglig	Behandlingen bør fortsettes gjennom hele perioden med nøytropeni
Inhalasjonsanthrax, profylakse etter eksponering og behandling for personer med behov for parenteral behandling. Behandlingen bør begynne så raskt som mulig etter mistanke om eller bekreftet eksponering.		400 mg to ganger daglig	60 dager fra bekreftet eksponering for <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrisk populasjon

Indikasjoner	Daglig dose i mg	Total behandlingstid (inkludert skifte til peroral behandling så fort som mulig)
Cystisk fibrose	10 mg/kg kroppsvekt tre ganger daglig med maksimalt 400	10 til 14 dager

	mg pr. dose.	
Komplisert urinveisinfeksjon og akutt pyelonefritt	6 mg/kg kroppsvekt tre ganger daglig til 10 mg/kg kroppsvekt tre ganger daglig med maksimalt 400 mg pr. dose.	10 til 21 dager
Inhalasjonsanthrax, profylakse etter eksponering og behandling for personer med behov for parenteral behandling. Behandlingen bør begynne så raskt som mulig etter mistanke om eller bekreftet eksponering.	10 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig til 15 mg/kg kroppsvekt to ganger daglig med maksimalt 400 mg pr. dose.	60 dager fra bekreftet eksponering for <i>Bacillus anthracis</i>
Andre alvorlige infeksjoner	10 mg/kg kroppsvekt tre ganger daglig med maksimalt 400 mg pr. dose.	Avhengig av type infeksjon

Eldre

Eldre pasienter bør gis en dose som er bestemt ut fra infeksjonens alvorlighetsgrad og pasientens kreatininclearance.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Anbefalt start- og vedlikeholdsdose for pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Kreatininclearance [ml/minutt/1,73 m ²]	Serumkreatinin [mikromol/l]	Intravenøs dose (mg)
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30-60	124 to 168	200-400 mg hver 12. time
< 30	>169	200-400 mg hver 24. time
Pasienter i hemodialyse	>169	200-400 mg hver 24. time (etter dialyse)
Pasienter i peritonealdialyse	>169	200-400 mg hver 24. time

Dosejustering er ikke påkrevet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Dosering hos barn med nedsatt nyre og/eller leverfunksjon er ikke undersøkt.

Administrasjonsmåte

Ciprofloxacin Navamedic skal inspiseres visuelt før bruk. Den skal ikke brukes hvis den er uklar.

Ciprofloksacin skal gis som intravenøs infusjon. Til barn er infusjonsvarigheten 60 minutter.

Hos voksne pasienter er infusjonstiden 60 minutter for 400 mg ciprofloksacin og 30 minutter for 200 mg ciprofloksacin. Langsom infusjon i en stor vene vil redusere pasientens ubehag og risikoen for venøs irritasjon.

Infusjonsløsningen kan administreres enten direkte eller etter blanding med andre kompatible infusjonsløsninger (se punkt 6.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre kinoloner eller overfor et eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).

- Samtidig behandling med ciprofloksacin og tizanidin (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av ciprofloksacin skal unngås hos pasienter som tidligere har fått alvorlige bivirkninger ved bruk av legemidler som inneholder kinoloner eller fluorokinoloner (se pkt. 4.8). Behandling av disse pasientene med ciprofloksacin skal bare startes opp når det ikke finnes alternative behandlingsmuligheter og etter grundig vurdering av nytte/risiko (se også pkt. 4.3).

Aortaaneurisme og –disseksjon, og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon etter bruk av fluorokinoloner, særlig hos eldre, og for aorta- og mitralklaffregurgitasjon. Det er rapportert tilfeller av aortaaneurisme og –disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.8).

Fluorokinoloner bør derfor kun brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, og etter vurdering av andre behandlingsmetoder hos pasienter med aneurisme eller medfødt hjerteklaffsykdom i familieanamnesen eller hos pasienter som har aortaaneurisme og/eller -disseksjon eller hjerteklaffsykdom, eller andre risikofaktorer som predisponerer

- for både aortaaneurisme og -disseksjon og hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f.eks. bindevevssykdommer som Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom, Turners syndrom, Behçets syndrom, hypertensjon, reumatoid artritt eller i tillegg
- for aortaaneurisme og -disseksjon (f.eks. karsykdommer som Takayasus arteritt eller kjempecellearteritt, eller kjent aterosklerose, eller Sjögrens syndrom) eller i tillegg
- for hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (f. eks. infeksøs endokarditt).

Risikoen for aortaaneurisme og -disseksjon, og rift av denne, kan også være økt hos pasienter som samtidig behandles med systemiske kortikosteroider.

Ved plutselige abdominal-, bryst- eller ryggsmarter, bør pasientene rådes til å kontakte legevaktt umiddelbart.

Pasienter bør rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp dersom de opplever akutt dyspné, nylig oppstått hjertebank eller utvikling av ødem i abdomen eller underekstremiteter.

Alvorlige infeksjoner og blandingsinfeksjoner med Gram-positive og anaerobe patogener

Monoterapi med ciprofloksacin er ikke egnet for behandling av alvorlige infeksjoner og infeksjoner som kan skyldes Gram-positive eller anaerobe patogener. Ved slike infeksjoner skal ciprofloksacin gis sammen med andre egnede antibakterielle midler.

Streptokokkinfeksjoner (inkludert *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin anbefales ikke ved behandling av streptokokkinfeksjoner på grunn av utilstrekkelig effekt.

Genitale infeksjoner

Epididymo-orchitt og bekkeninfeksjoner (PID) kan være forårsaket av fluorokinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloksacin bør gis sammen med et annet egnet antibiotikum (f.eks. et cefalosporin), med mindre ciprofloksacinresistent *Neisseria gonorrhoeae* kan utelukkes. Dersom klinisk bedring ikke oppnås etter 3 dagers behandling, bør behandlingen revurderes.

Urinveisinfeksjoner

Resistensen av *Escherichia coli* (det vanligste patogenet involvert i urinveisinfeksjoner) mot fluorkinoloner varierer innad i Europa. Leger rådes til å ta hensyn til prevalensen av den lokale resistensen av *Escherichia coli* mot fluorkinoloner.

Intraabdominale infeksjoner

Det er begrenset med data om virkningen av ciprofloksacin til behandling av post-operative intraabdominale infeksjoner.

Turistdiaré

Ved valg av ciprofloksacin bør det tas hensyn til informasjon om resistens overfor ciprofloksacin hos relevante patogener i de land som har vært besøkt.

Infeksjoner i skjelett og ledd

Ciprofloksacin bør brukes i kombinasjon med andre antibiotika avhengig av resultatene av mikrobiologisk dokumentasjon.

Inhalasjonsanthrax

Bruk hos menneske er basert på *in vitro* data for følsomhet og data fra dyreforsøk sammen med begrensede humane data. Behandlende lege bør konsultere nasjonal og/eller internasjonal konsensusdokumentasjon for behandling av anthrax.

Pediatrik populasjon

Bruk av ciprofloksacin hos barn og ungdom bør følge tilgjengelige offisielle retningslinjer. Behandling med ciprofloksacin skal bare initieres av lege med erfaring i behandling av cystisk fibrose og/eller alvorlige infeksjoner hos barn og ungdom.

Ciprofloksacin har vist å kunne forårsake skader i vektbærende ledd hos dyr i utvikling. Sikkerhetsdata fra en randomisert, dobbeltblind studie der ciprofloksacin ble gitt til barn (ciprofloksacin: n=335, gjennomsnittsalder = 6,3 år, referansegruppe n=349, gjennomsnittsalder= 6,2 år, aldersfordeling = 1 til 17 år) viste at insidensen av mistenkt legemiddelrelatert artropati (funnet ved leddrelaterte kliniske tegn og symptomer) etter behandlingsdag 42 var 7,2 % og 4,6 %. Tilsvarende var forekomsten av legemiddelrelatert artropati ved 1 års oppfølging henholdsvis 9,0 % og 5,7 %. Økningen i mistenkt legemiddelrelatert artropati over tid var ikke signifikant forskjellig i gruppene. Behandling bør kun initieres etter en nøye vurdering av nytte/risiko, på grunn av risikoen for bivirkninger relatert til ledd og/eller omliggende vev. (Se pkt. 4.8)

Bronkopulmonale infeksjoner ved cystisk fibrose

Barn og ungdom i alderen 5-17 år har vært inkludert i kliniske studier. Kun begrenset erfaring er tilgjengelig fra behandling av barn mellom 1 og 5 år.

Kompliserte urinveisinfeksjoner og pyelonefritt

Behandling med ciprofloksacin ved urinveisinfeksjoner bør vurderes når annen behandling ikke kan benyttes, og bør baseres på mikrobiologisk dokumentasjon. Kliniske studier har inkludert barn og ungdom i alderen 1-17 år.

Andre spesifikke alvorlige infeksjoner

Ved andre alvorlige infeksjoner i henhold til offisielle retningslinjer, etter nøye vurdering av nytte/risiko når annen behandling ikke kan brukes, eller etter mislykket konvensjonell behandling, og når mikrobiologisk dokumentasjon rettferdiggjør bruk av ciprofloksacin.

Bruk av ciprofloksacin ved spesifikke alvorlige infeksjoner annet enn ovennevnte, er ikke vurdert i kliniske studier og klinisk erfaring er begrenset. Følgelig skal forsiktighet utvises ved behandling av pasienter med disse infeksjonene.

Overfølsomhet

Overfølsomhet og allergiske reaksjoner, inkludert anafylaksi og anafylaktoide reaksjoner, kan forekomme etter enkeltdose (se pkt. 4.8), og kan være livstruende. Dersom slike reaksjoner opptrer skal ciprofloksacin seponeres og egnet medisinsk behandling er påkrevet.

Muskel-skjelettsystemet

Ciprofloksacin bør generelt ikke brukes hos pasienter med tidligere seneskade eller seneskade relatert til behandling med kinoloner. Etter mikrobiologisk dokumentasjon av forårsakende mikroorganisme

og vurdering av nytte/risiko, kan ciprofloksacin i svært sjeldne tilfeller forskrives til disse pasientene for behandling av spesielle alvorlige infeksjoner, spesielt i tilfeller med mislykket standardbehandling eller bakterieresistens og når mikrobiologiske data rettferdiggjør bruk av ciprofloksacin.

Ciprofloksacin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.8).

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (spesielt, men ikke begrenset til akillessenen), noen ganger bilateral, kan forekomme så tidlig som de første 48 timer etter behandlingsstart med kinoloner og fluorokinoloner. Det er også rapportert flere måneder etter at behandlingen er seponert. Risikoen for tendinitt og seneruptur er større hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon og pasienter som behandles samtidig med kortikosteroider. Samtidig bruk av kortikosteroider bør derfor unngås.

Ved første tegn på tendinitt (f.eks. smertefull hevelse, betennelse) bør behandlingen med ciprofloksacin seponeres og alternativ behandling vurderes. Berørt(e) ekstremitet(er) skal behandles hensiktsmessig (f.eks. immobilisering). Kortikosteroider bør ikke brukes hvis det oppstår symptomer på tendinopati.

Fotosensitivitet

Ciprofloksacin har forårsaket lysømfintlighetsreaksjoner. Pasienter som tar ciprofloksacin bør rådes til å unngå direkte eksponering for sterkt sollys eller UV-stråling under behandlingen (se pkt. 4.8).

Sentralnervesystemet

Kinoloner er kjent for å trigge krampeanfall eller senke krampeterskelen. Tilfeller av status epilepticus er blitt rapportert. Ciprofloksacin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med sykdommer i CNS som disponerer for krampeanfall. Ved krampeanfall skal ciprofloksacin seponeres (se pkt. 4.8).

Psykkiske reaksjoner

Det kan opptre psykiske reaksjoner allerede etter første dose. I sjeldne tilfeller kan depresjon eller psykose utvikles til selvskadende adferd som kulminerer i selvmordsforsøk eller gjennomførte selvmord. I slike tilfeller skal ciprofloksacin seponeres.

Perifer nevropati

Det er rapportert om tilfeller av sensorisk eller sensorimotorisk polynevropati som resulterer i parestesi, hypestesi, dysestesi eller svakhet hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner. For å unngå utvikling av en potensielt irreversibel tilstand, bør pasienter som behandles med ciprofloksacin rådes til å informere legen sin før de fortsetter behandlingen dersom det oppstår symptomer på nevropati, f.eks. smerter, brennende følelse, prikking, nummenhet eller svakhet (se pkt. 4.8).

Blodsukkerforstyrrelser

Som for andre kinoloner er forstyrrelser i blodglukose, inkludert både hypoglykemi og hyperglykemi rapportert (se pkt. 4.8), og vanligvis ses dette hos diabetespasienter som får samtidig behandling med et peroralt blodsukkersenkende legemiddel (f.eks. glibenklamid) eller med insulin. Det er rapportert tilfeller av hypoglykemisk koma. Nøyte overvåking av blodglukose er anbefalt for pasienter med diabetes.

Mage-tarmsystemet

Forekomst av alvorlig og vedvarende diaré under eller etter behandling (inkludert flere uker etter behandling) kan indikere antibiotikarelatert kolitt (livstruende med mulighet for fatalt utfall), som krever umiddelbar behandling (se pkt. 4.8). I slike tilfeller bør ciprofloksacin seponeres omgående og en passende behandling initieres. Antiperistaltiske legemidler er kontraindiserte i slike situasjoner.

Nyre- og urinveier

Krystalluri er rapportert i forbindelse med bruk av ciprofloksacin (se pkt.4.8). Pasienter som tar ciprofloksacin bør være godt hydrerte og sterk alkalisering av urinen bør unngås.

Nedsatt nyrefunksjon

Da ciprofloksacin i stor grad utskilles uendret via nyreneer dosejustering nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som beskrevet i pkt. 4.2, for å unngå en økning i bivirkninger på grunn av opphopning av ciprofloksacin.

Lever- og galleveier

Tilfeller av levernekrose og livstruende leversvikt er rapportert med ciprofloksacin (se pkt. 4.8). Ved tegn eller symptomer på leversykdom (slik som anoreksi, gulsott, mørk urin, pruritus eller abdominal ømhet), bør behandlingen avbrytes.

Glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel

Hemolytiske reaksjoner er rapportert med ciprofloksacin hos pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel. Ciprofloksacin bør derfor unngås hos disse pasientene med mindre mulig nytte vurderes å overgå mulig risiko. I dette tilfellet bør opptreden av hemolyse monitoreres.

Resistens

Under eller etter behandling med ciprofloksacin, kan bakterier med resistens overfor ciprofloksacin isoleres, med eller uten en opplagt klinisk superinfeksjon. Spesielt ved langvarig behandling eller ved behandling av nosokomiale infeksjoner og/eller infeksjoner som skyldes stammer av *Staphylococcus* og *Pseudomonas* finnes en risiko for å selektere ciprofloksacinresistente bakterier.

Cytokrom P450

Ciprofloksacin hemmer CYP1A2 og forårsaker derved en økning i serumkonsentrasjonen av samtidig administrerte substanser som metaboliseres via dette systemet (f.eks. teofyllin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tiazidin, duloksetin, agomelatin). Samtidig administrering av ciprofloksacin og tizanidin er kontraindisert. Pasienter som tar disse substansene samtidig med ciprofloksacin skal følges nøye opp med hensyn til tegn på overdosering, og bestemmelse av serumkonsentrasjoner (f.eks. teofyllin) kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Metotreksat

Samtidig bruk av ciprofloksacin og metotreksat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Interaksjoner med laboratorieprøver

Ciprofloksacins *in-vitro*-aktivitet overfor *Mycobacterium tuberculosis* kan gi falske negative bakteriologiske resultat i prøver fra pasienter som tar ciprofloksacin.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Lokale intravenøse reaksjoner har blitt rapportert ved intravenøs administrering av ciprofloksacin. Disse reaksjonene er hyppigere hvis infusjonstiden er 30 minutter eller mindre. Disse kan fremstå som lokale hudreaksjoner som forsvinner raskt etter avslutning av infusjonen. Det er ikke kontraindisert å fortsette med infusjonen med mindre reaksjonene kommer tilbake eller forverres.

Hjertesykdommer

Forsiktighet bør utvises når fluorokinoloner, inkludert Ciprofloxacin ACS brukes hos pasienter med kjente risikofaktorer for forlenget QT intervall, for eksempel:

- medfødt langt QT syndrom
- samtidig bruk av andre legemidler som kan forlenge QT intervallet (for eksempel klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika)
- ukorrigert elektrolyttforstyrrelse (for eksempel hypokalemi, hypomagnesemi)
- hjertesykdom (for eksempel hjertesvikt, hjerteinfarkt, bradykardi)

Eldre pasienter og kvinner kan være mer følsomme for legemidler som forlenger QTc. Derfor bør forsiktighet utvises når fluorkinoloner administreres, inkludert ciprofloksacin, til disse populasjonene. (Se pkt. 4.2: "Eldre", pkt. 4.5, pkt. 4.8, pkt. 4.9).

Øyesykdommer

Dersom synet blir svekket eller pasienten opplever andre effekter på øynene, bør en øyespesialist kontaktes øyeblikkelig.

Ciprofloxacin Navamedic inneholder glukose

Ciprofloxacin Navamedic inneholder 55 mg/ml glukosemonohydrat. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med diabetes mellitus.

Langvarige, invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger

Svært sjeldne tilfeller av langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger som påvirker forskjellige, noen ganger flere, kroppsfunksjoner (muskler og skjelett, nervesystemet, psykisk tilstand og sanseorganer) er rapportert hos pasienter som får kinoloner og fluorokinoloner, uavhengig av alder og allerede eksisterende risikofaktorer. Ciprofloksacin skal seponeres umiddelbart ved de første tegn eller symptomer på alvorlige bivirkninger, og pasienter skal oppfordres til å kontakte forskrivende lege for råd.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på ciprofloksacin:

Legemidler som er kjent for å forlenge QT intervallet:

I likhet med andre fluorokinoloner, bør ciprofloksacin brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler som er kjent for å forlenge QT intervallet (for eksempel klasse IA og III antiarytmika, trisykliske antidepressiva, makrolider, antipsykotika) (se avsnitt 4.4).

Probenecid

Probenecid påvirker den renale sekresjonen av ciprofloksacin. Samtidig administrering av probenecid og ciprofloksacin øker plasmakonsentrasjon av ciprofloksacin.

Metoklopramid

Metoklopramid fremmer absorpsjonen av ciprofloksacin (peroral) som resulterer i kortere tid for å nå maksimale plasmakonsentrasjoner. Det er ikke sett noen effekt på biotilgjengeligheten av ciprofloksacin.

Omeprazol

Samtidig administrering av ciprofloksacin og legemidler som inneholder omeprazol resulterer i en svak reduksjon i C_{max} og AUC for ciprofloksacin.

Effekter av ciprofloksacin på andre legemidler:

Tizanidin

Tizanidin skal ikke administreres samtidig med ciprofloksacin (se pkt. 4.3). I en klinisk studie med friske individer ble det sett en økning i serumkonsentrasjonen av tizanidin (7 ganger økning i C_{max} , spredning 4-21, og 10 ganger økning i AUC, spredning 6-24) ved samtidig administrering med ciprofloksacin. Økt serumkonsentrasjon av tizanidin forsterket den blodtrykkssenkende og sedative effekten.

Metotreksat

Den renale, tubulære transport av metotreksat kan hemmes ved samtidig administrering av ciprofloksacin, hvilket kan medføre økte plasmanivåer av metotreksat og økt risiko for metotreksatrelaterte toksiske reaksjoner. Samtidig bruk anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Teofyllin

Samtidig administrering av ciprofloksacin og teofyllin kan gi uønsket økning i serumkonsentrasjonen av teofyllin. Dette kan føre til teofyllinutløste bivirkninger som i sjeldne tilfeller kan bli livstruende eller fatale. Ved kombinasjonsbehandling skal serumkonsentrasjoner av teofyllin kontrolleres og teofyllindosen skal, om nødvendig, reduseres (se pkt. 4.4).

Andre xantinderivater

Ved samtidig administrering av ciprofloksacin og koffein eller pentoksifyllin (okspentifyllin) er det rapportert om økte serumkonsentrasjoner av disse xantinderivatene..

Fenytoin

Samtidig administrering av ciprofloksacin og fenytoin kan resultere i økt eller redusert serumnivå av fenytoin slik at kontroll av legemiddelnivået anbefales.

Ciklosporin

Det ble observert en forbigående økning i serumkonsentrasjonen av kreatinin ved samtidig administrering av ciprofloksacin og legemidler som inneholder ciklosporin. Det er derfor nødvendig med hyppig kontroll (to ganger i uken) av kreatinin serumkonsentrasjoner hos disse pasientene.

Vitamin K antagonister

Samtidig administrering av ciprofloksacin og en vitamin-K-antagonist kan forsterke dens antikoagulerende effekter. Risikoen kan variere med underliggende infeksjon, alder og allmenntilstand, slik at fluorokinolons medvirkning til økning i INR (international normalised ratio) er vanskelig å bedømme. Hyppig monitorering av INR anbefales under og kort etter samtidig administrering av ciprofloksacin og en vitamin-K antagonist (f.eks. warfarin, acenokumarol, fenprokumon eller fluindion).

Glibenklamid

I enkelte tilfeller kan samtidig administrering av ciprofloksacin og legemidler som inneholder glibenklamid forsterke virkningen av glibenklamid (hypoglykemi).

Duloksetin

I kliniske studier ble det vist at samtidig bruk av duloksetin med andre sterke hemmere av CYP450 1A2 isoenzym, slik som fluvoksamin, kan medføre en stigning i AUC og C_{max} for duloksetin. Selv om kliniske data vedrørende mulige interaksjon med ciprofloksacin ikke er tilgjengelig, kan lignende effekter forventes ved samtidig administrasjon (se pkt. 4.4).

Ropinirol

Det er vist i en klinisk studie at samtidig bruk av ropinirol og ciprofloksacin, en moderat hemmer av CYP450 1A2-isozym, resulterer i en stigning i AUC og C_{max} for ropinirol med henholdsvis 60 % og 84 %. Monitorering av ropinirolrelaterte bivirkninger og passende justering av ropinirol-dosen anbefales under og kort etter samtidig administrering med ciprofloksacin (se pkt. 4.4).

Lidokain

Hos friske frivillige ble det vist at samtidig bruk av legemidler som inneholder lidokain og ciprofloksacin, en moderat hemmer av CYP450 1A2 isoenzym, reduserte clearance av intravenøs lidokain med 22 %. Selv om lidokainbehandlingen tolereres godt kan det forekomme en mulig interaksjon med ciprofloksacin med bivirkninger ved samtidig administrasjon.

Klozapin

Etter samtidig administrering av 250 mg ciprofloksacin og klozapin i 7 dager, økte serumkonsentrasjonene av klozapin og N-desmetylklozapin med henholdsvis 29 % og 31 %. Klinisk overvåkning og passende justering av klozapin-dosen under og kort etter samtidig administrering med ciprofloksacin anbefales (se pkt. 4.4).

Sildenafil

C_{max} og AUC for sildenafil ble omtrent fordoblet hos friske frivillige etter en peroral dose på 50 mg gitt samtidig med 500 mg ciprofloksacin. Det må derfor utvises forsiktighet dersom ciprofloksacin forskrives samtidig med sildenafil, hvor risiko og nytte ved behandlingen bør overveies.

Agomelatin

I kliniske studier ble det vist at fluvoksamin, en sterk hemmer av CYP450 1A2 isoenzym, hemmer metabolisme av agomelatin betydelig og gir en 60-ganger økning i eksponering av agomelatin. Selv

om det ikke foreligger kliniske data for en mulig interaksjon mellom agomelatin og ciprofloksacin (en moderat hemmer av CYP450 1A2) kan en tilsvarende effekt forventes ved samtidig administrasjon ("Cytochrome P450" i avsnittet "Spesielle advarsler og forsiktighetsregler for bruk).

Zolpidem

Samtidig administrering ciprofloksacin kan øke blodnivået av zolpidem, samtidig bruk anbefales ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Tilgjengelige data fra administrasjon av ciprofloksacin til gravide kvinner indikerer ingen misdannelser eller feto/neonatal toksisitet av ciprofloksacin. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksikologi. Hos juvenile og prenatale dyr som er eksponert for kinoloner er det sett effekt på brusk under utvikling, og det kan derfor ikke utelukkes at legemidlet kan skade leddbrusk hos humane immature organismer/fostre (se pkt 5.3). Som en sikkerhetsforanstaltning bør bruk av ciprofloksacin under graviditet unngås.

Amming

Ciprofloksacin utskilles i morsmelk. På grunn av mulig risiko for leddskade bør ciprofloksacin ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

På grunn av nevrologiske effekter kan ciprofloksacin påvirke reaksjonstiden. Dermed kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner være nedsatt.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er kvalme, diaré, oppkast, forbigående økning i transaminaser, utslett og reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet. Listet nedenfor er bivirkninger rapportert for ciprofloksacin (oral, intravenøs og sekvensiell behandling) fra kliniske utprøvnings og etter markedsføringstillatelse, rangert etter forekomst. Forekomsten tar hensyn til data fra både oral og intravenøs administrering av ciprofloksacin.

Organsystem	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne < 1/1 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Mykotiske super-infeksjoner			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili	Leukopeni Anemi Nøytropeni Leukocytose Trombocytopeni Trombocytemi	Hemolytisk anemi Agranulocytose Pancytopeni (livstruende) Benmargsdepresjon (livstruende)	
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon Allergisk ødem / angioødem	Anafylaktisk reaksjon Anafylaktisk sjokk (livstruende) (se pkt. 4.4)	

				Serumsyke- lignende reaksjon	
Endokrine sykdommer					Syndrom med uhensiktsmessi g utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH)
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer		Redusert appetitt	Hyperglykemi Hypoglykemi (se pkt. 4.4)		Hypoglykemis k koma (se pkt. 4.4).
Psykiatriske lidelser*		Psykomotori sk hyperaktivite t / agitasjon	Forvirring og desorientering Angst Unormale drømmer Depresjon (som potensielt kan kuliminere i forestillinger og tanker om selvmord, selvmordsfors øk eller gjennomførte selvmord) (se pkt 4.4). Hallusinasjone r	Psykotiske reaksjoner (som potensielt kan kuliminere i forestillinger og tanker om selvmord, selvmordsforsøk eller gjennomførte selvmord) (se pkt 4.4).	Mani, hypomani
Nevrologiske sykdommer*		Hodepine Svimmelhet Søvn- forstyrrelser Smaks- forstyrrelser	Parestesi og dysestesi Hypoestesi Tremor Kramper inkl. status epilepticus (se pkt. 4.4) Vertigo	Migrene Koordinasjonsfor- styrrelser Gangforstyrrelse r Olfaktoriske nervesykdommer Intrakraniell hypertensjon og pseudotumor cerebri	Perifer nevropati og polyneuropati (se pkt. 4.4)
Øye- sykdommer*			Syns- forstyrrelser (e.g. diplopi)	Forvrengt fargesyn	
Sykdommer i øre og labyrint*			Tinnitus Tap av hørsel / Nedsatt hørsel		

Hjerte-sykdommer*			Takykardi		Ventrikulær arytmi og torsades de pointes (rapportert hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer for QT forlengelse), EKG QT forlengelse (se pkt 4.4 og 4.9).
Kar-sykdommer*			Vasodilatasjon Hypotensjon Synkope	Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Dyspné (inkludert astmatisk tilstand)		
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme Diaré	Oppkast Gastrointestinale og abdominale smerter Dyspepsi Flatulens	Antibiotika-assosiert kolitt (svært sjelden med evt. fatalt utfall) (se pkt. 4.4)	Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede transaminaser Forhøyet bilirubin	Leversvikt Kolestatisk gulsott Hepatitt	Levernekrose (i svært sjeldne tilfeller utvikling til livstruende leversvikt) (se pkt. 4.4)	
Hud og underhudssykdommer		Utslett Pruritus Urticaria	Fotosensitivitet reaksjoner (se pkt. 4.4)	Petekkier Erythema multiforme Erythema nodosum Steven-Johnsons syndrom (potensielt livstruende) Toksisk epidermal nekrolyse (potensielt livstruende)	Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) Legemiddelutløst utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett*		Muskel- og skjelettsmerter (f.eks. smerte i ekstremiteter, Rygg smerter)	Myalgi Artritt Økt muskeltonus og kramper	Muskelsvakheter Tendinitt Seneruptur (hovedsakelig akillessenen) (se pkt. 4.4) Forverring av symptomer ved	

		i nedre del av ryggen, brystmerter) Artralgi		myasthenia gravis (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i nyre og urinveiene		Nedsatt nyrefunksjon	Nyresvikt Hematuri Krystalluri (se pkt. 4.4) Tubulointerstitiell nefritt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*	Reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet (kun intravenøs administrering)	Asteni Feber	Ødem Svetteing (hyperhidrose)		
Undersøkelser		Forhøyet alkalisk fosfatase i blod	Økt amylase		Økt INR (hos pasienter som behandles med vitamin K antagonister)

*Svært sjeldne tilfeller av alvorlige, langvarige (som varer i måneder eller år), invalidiserende og potensielt irreversible alvorlige bivirkninger er rapportert i tilknytning til bruk av kinoloner og fluorokinoloner, i noen tilfeller uavhengig av allerede eksisterende risikofaktorer (se pkt. 4.4). Disse bivirkningene påvirker ulike, noen ganger flere, organklasser og sanser (inkludert bivirkninger som tendinitt, seneruptur, artralgi, smerter i ekstremiteter, vanskeligheter med å gå, nevropatier assosiert med parestesi og nevralgi, fatigue, psykiske symptomer (inkludert søvnproblemer, angst, panikk anfall, depresjon og selvmordstanker), nedsatt hukommelse, nedsatt konsentrasjon og nedsatt hørsel, syn, smaksans og luktesans).

** Tilfeller av aortaaneurisme og –disseksjon, noen ganger komplisert av ruptur (inkludert fatale tilfeller), og tilfeller av hjerteklaffregurgitasjon/hjertesvikt (i alle typer hjerteklaffer) hos pasienter som har brukt fluorokinoloner (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkninger forekommer hyppigere hos den undergruppe av pasienter som får intravenøs eller sekvensiell (intravenøs til peroral) behandling:

Vanlige	Oppkast, forbigående økning i transaminaser, utslett
Mindre vanlige	Trombocytopeni, trombocytose, forvirring, desorientering, hallusinasjoner, parestesi og dysestesi, kramper, vertigo, synsforstyrrelser, hørselstap, takykardi, vasodilatasjon, hypotensjon, forbigående leversvikt, kolestatisk gulsott, nyresvikt, ødem
Sjeldne	Pancytopeni, benmargsdepresjon, anafylaktisk sjokk, psykotiske reaksjoner, migræne, olfaktoriske nervesykdommer, hørselstap, vaskulitt, pankreatitt, levernekrose, petekkier, seneruptur.

Pediatriske pasienter

Insidensen av den ovenfor nevnte artropati (artralgi, artritt), henviser til data samlet i studier med voksne. Det er rapportert at artropati forekommer ofte hos barn (se pkt 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal symptomatisk behandling igangsettes. EKG monitorering bør foretas på grunn av mulighet for forlenget QT intervall.

En overdose på 12 g er rapportert å gi milde symptomer på toksisitet. En akutt overdose på 16 g er rapportert å føre til akutt nyresvikt.

Symptomer på overdosering består i svimmelhet, tremor, hodepine, tretthet, kramper, hallusinasjoner, forvirring, abdominalt ubehag, nedsatt nyre- og leverfunksjon så vel som krystalluri og hematuri. Reversibel nyretoksitet er rapportert.

Utover vanlige strakstiltak slik som ventrikkeltømming etterfulgt av administrering av aktivt kull, anbefales kontroll av nyrefunksjon, inkludert urinens pH og for å surliggjøre, hvis nødvendig, for å unngå krystalluri. Pasientene bør holdes godt hydrert. Syrenøytraliserende som inneholder kalsium og magnesium kan i teorien redusere absorpsjonen av ciprofloksacin i tilfeller ved overdose.

Kun små mengder ciprofloksacin (<10 %) kan fjernes ved hjelp av hemodialyse eller peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Fluorokinoloner.
ATC-kode: J01M A02

Virkningsmekanisme:

Som et fluorokinolonantibiotikum, utøver ciprofloksacin sin baktericide virkning gjennom hemming av både type II-topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV, som er nødvendig for bakteriell DNA-replikasjon, transkripsjon, reparasjon og rekombinasjon.

PK/PD-forhold

Effekt avhenger i hovedsak av forholdet mellom maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) og minste hemmende konsentrasjon (MIC) av ciprofloksacin for bakterielle patogener og forholdet mellom arealet under kurven (AUC) og MIC.

Resistensmekanisme

In vitro studier har vist at resistens over for ciprofloksacin kan utvikles i en trinnvis prosess ved mutasjoner på målstedet for både DNA-gyrase og topoisomerase IV. Graden av kryssresistens mellom ciprofloksacin og andre fluorokinoloner er varierende. Enkle mutasjoner behøver imidlertid ikke resultere i klinisk resistens, mens flere mutasjoner oftest resulterer i klinisk resistens over for mange eller alle virkestoff innen klassen. Resistensmekanismer som impermeabilitet og/eller efflukspumpe for virkestoff kan ha ulik effekt på følsomheten for fluorokinoloner, avhengig av fysiokjemiske egenskaper hos ulike virkestoff innen klassen og affiniteten til transportsystemene hos hvert virkestoff. Alle *in vitro* resistensmekanismer er ofte sett i kliniske isolater. Resistensmekanismer som inaktiverer andre antibiotika, som permeabilitetsbarrierer (vanlig hos *Pseudomonas aeruginosa*), og effluksmekanismer, kan påvirke følsomheten over for ciprofloksacin. Det er rapportert om plasmidmediert resistens kodet via *qnr*-gener.

Antibakterielt aktivitetsspektrum

Brytningspunkter skiller følsomme stammer fra stammer med intermediær følsomhet og de siste fra resistente stammer:

EUCAST anbefalinger

Mikroorganismer	Følsomme	Resistente
-----------------	----------	------------

<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. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<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>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.03 \text{ mg/L}$
Ikke-artsrelaterte brytningspunkt*	$S \leq 0.25 \text{ mg/L}$	$R > 0.5 \text{ mg/L}$

¹ *Staphylococcus* spp. – brytningspunktene for ciprofloksacin refererer til høydosebehandling.

* Ikke-artsrelatert brytningspunkt er bestemt hovedsakelig gjennom PK/PD-data og er uavhengig av MIC-fordelingen for spesifikke arter. De skal kun brukes for arter som ikke har fått et artsspesifikt brytningspunkt og ikke for de arter der tester for følsomhet ikke anbefales.

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistenssituasjonen er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om nødvendig bør ekspertråd innhentes når den lokale forekomsten av resistens er slik at det kan stilles spørsmål ved nytten av legemidlet ved visse infeksjoner.

Inndeling av relevante arter etter følsomhet over for ciprofloksacin (for stammer av *Streptococcus*, se pkt. 4.4)

Vanligvis følsomme arter
Aerobe Gram-positive mikroorganismer <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobie Gram-negative 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>
Anaerobe mikroorganismer <i>Mobiluncus</i>
Andre mikroorganismer <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
Arter der ervervet resistens kan være et problem
Aerobe Gram-positive mikroorganismer <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

Aerobe Gram-negative mikroorganismer <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> *
Anaerobe mikroorganismer <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
Organismer med nedarvet resistens
Aerobe Gram-positive mikroorganismer <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobe Gram-negative mikroorganismer <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe mikroorganismer Bortsett fra de listet over
Andre mikroorganismer <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinisk effekt er vist for følsomme kolonier ved godkjente kliniske indikasjoner. + Resistensgrad > 50% i ett eller flere EU-land (\$): Naturlig intermediær følsomhet i fravær av ervervet resistensmekanisme (1): Studier er utført med infeksjoner i forsøksdyr på grunn av inhalasjon av <i>Bacillus anthracis</i> sporer. Disse studiene viste at oppstart av antibiotikabehandling tidlig etter eksponering hindrer sykdomsutbrudd hvis behandlingen tilpasses slik at antall sporer i organismen reduseres til et nivå under infeksjons dose. Anbefalt bruk hos mennesker baseres hovedsaklig på <i>in vitro</i> følsomhet og dyreforsøk, sammen med begrensede humane data. To måneders behandlingsvarighet hos voksne med peroral ciprofloksacin gitt i følgende dose, 500 mg to ganger daglig, anses imidlertid effektivt til forebygging av anthraxinfeksjon hos mennesker. Behandlende lege henvises til nasjonal og/eller internasjonale konsensusdokumenter for behandling av anthrax. (2): Meticillinresistente <i>S. aureus</i> uttrykker meget hyppig kryssresistens mot fluorokinoloner. Graden av meticillinresistens er ca 20 til 50 % hos alle stafylokokker, og er vanligvis høyere i nosokomiale isolater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en intravenøs infusjon med ciprofloksacin oppnås gjennomsnittlig maksimal serum konsentrasjon ved avslutning av infusjonen. Ciprofloksacins farmakokinetikk var lineær opptil en intravenøs dose på 400 mg.

En sammenlikning av de farmakokinetiske parametre etter intravenøs administrasjon to ganger daglig og tre ganger daglig viste ingen tegn på akkumulering av ciprofloksacin og dets metabolitter.

En 60 minutters intravenøs infusjon av 200 mg ciprofloksacin eller peroral administrasjon av 250 mg ciprofloksacin, begge gitt hver 12. time, hadde same areal under serumkonsentrasjon/tid-kurven (AUC).

En 60 minutters intravenøs infusjon av 400 mg ciprofloksacin hver 12. time var bioekvivalent med en peroral dose på 500 mg hver 12. time med hensyn til AUC.

En 400 mg intravenøs dose gitt over 60 minutter hver 12. time resulterte i C_{max} som svarer til C_{max} etter en peroral dose på 750 mg.

En 60 minutters infusjon av 400 mg ciprofloksacin hver 8. time svarer til en peroral dose på 750 mg gitt hver 12. time med hensyn til AUC.

Distribusjon

Proteinbindingen av ciprofloksacin er lav (20-30 %). Ciprofloksacin finnes overveiende i plasma i en ikke-ionisert form og har et stort distribusjonsvolum på 2–3 l/kg kroppsvekt ved steady state. Ciprofloksacin når høye konsentrasjoner i mange vev som lunge (epitelial væske, alveolære makrofager, biopsivev), bihuler, betente lesjoner (kantaridin blemmewæske) samt i urogenitalsystemet (urin, prostata, endometrium) hvor totalkonsentrasjonene kan overskride plasmakonsentrasjonene.

Metabolisme

Lave konsentrasjoner av fire metabolitter er rapportert, identifisert som: desetylenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) og formylciprofloksacin (M 4). Metabolittene har antimikrobiell aktivitet *in vitro*, men i lavere grad enn modersubstansen.

Ciprofloksacin er en moderat hemmer av CYP 450 1A2 iso-enzymene.

Eliminasjon

Ciprofloksacin utskilles i stor grad uendret både via nyrene og, i mindre grad, via feces.

Utskillelse av ciprofloksacin (% av dose)		
	Intravenøs administrasjon	
	Urin	Fæces
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Metabolitter (M1-M4)	9,5	2,6

Renalclearance er mellom 180-300 ml/kg/time og den totale clearance er 480-600 ml/kg/time. Ciprofloksacin gjennomgår både glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon gir økt halveringstid for ciprofloksacin på inntil 12 timer.

Ikke-renal clearance av ciprofloksacin skyldes primært aktiv transintestinal sekresjon og metabolisme. 1 % av dosen utskilles via gallen, hvor konsentrasjonen av ciprofloksacin er høy.

Pediatriiske pasienter

Farmakokinetiske data hos pediatriiske pasienter er begrenset.

I en studie med barn var C_{max} og AUC uavhengige av alder (over 1 år). Det ble ikke registrert vesentlig økning i C_{max} eller AUC ved gjentatt dosering (10 mg/kg tre ganger daglig).

Etter 1 times intravenøs infusjon av 10 mg/kg hos 10 barn med alvorlig sepsis var C_{max} 6,1 mg/l (4,6–8,3 mg/l) hos barn under 1 år og 7,2 mg/l (4,7–11,8 mg/l) hos barn mellom 1 og 5 år. AUC-verdiene var 17,4 mg*time/l (11,8–32,0 mg*time/l) og 16,5 mg*time/l (11,0–23,8 mg*time/l) i de respektive aldersgruppene.

Disse verdiene er innenfor området rapportert hos voksne ved terapeutiske doser. Basert på populasjonanalyser vedrørende farmakokinetikk hos barn med ulike infeksjoner, er anslått

gjennomsnittlig halveringstid hos barn ca 4–5 timer, og biotilgjengeligheten av perorale suspensjoner er 50–80 %.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkeltdoser, toksisitetstester ved gjentatt dosering, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet. Som en rekke andre kinoloner er ciprofloksacin fototoksisk hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsnivåer. Det er vist en svak fotomutagen eller fotokarsinogen effekt av ciprofloksacin *in-vitro* og i dyrestudier. Denne effekten var sammenlignbar med den hos andre gyrasehemmere.

Artikulær tolerabilitet

Som rapportert for andre gyrasehemmere, forårsaker ciprofloksacin skade i store, vektbærende ledd hos dyr i utvikling. Graden av bruskskade varierer etter alder, art og dose, og skaden kan reduseres ved å avlaste leddene. Studier med ferdig utviklede dyr (rotter, hunder) ga ingen holdepunkter for bruskskader. I en studie med unge beaglehunder ga ciprofloksacin store leddforandringer etter to ukers behandling med terapeutiske doser, som fortsatt kunne observeres etter 5 måneder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Melkesyre
Glukosemonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under punkt 6.6. Med mindre kompatibilitet med andre løsninger er vist, skal infusjonsvæsken alltid administreres separat.

Visuelle tegn på uforlikelighet er f.eks. utfelling, uklarhet og misfarging.

Uforlikelighet oppstår med alle infusjonsvæsker som er fysisk eller kjemisk ustabile ved løsningens pH (f.eks. penicilliner, heparinløsninger), særlig i kombinasjon med løsninger som er justert til alkalisk pH (pH for ciprofloksacinløsninger: 3,5 - 4,6).

6.3 Holdbarhet

3 år for 400 mg/200 ml
4 år for 200 mg/100 ml

6.4 Oppbevaringsbetingelse

Må ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Nexcel pose i folie.
10 x 100 ml pose
10 x 200 ml pose

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Infusjonsvæsken må ikke blandes med andre tilsetninger.
Oppbevar bagen i ytterposen for å beskytte mot lys inntil preparatet skal brukes.
Brukes umiddelbart etter åpning. Kast gjenværende legemiddel rett etter bruk.
Bruk ikke legemidlet hvis du ser synlige tegn på forringelse.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Navamedic ASA
Postboks 2044 Vika
0125 Oslo
Norge
E-post: infono@navamedic.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3181

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. desember 2005
Dato for siste fornyelse: 22. desember 2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.06.2025