

Ciprofloxacin Navamedic

R EF

Navamedic ASA

Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml
(klar, fri från synliga partiklar)

Antibakteriellt kinolonderivat, fluorokinolon

Aktiv substans:

Ciprofloxacin

ATC-kod:

J01MA02

Läkemedel från Navamedic ASA omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-02-01.

Indikationer

Ciprofloxacin Navamedic infusionsvätska, lösning är indicerad för behandling av följande infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). 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
 - Samhällsförvärvad pneumoni

- Kronisk suppurativ otitis media
- Akut exacerbation av kronisk sinuit i synnerhet om dessa är orsakade av gramnegativa bakterier
- Akut pyelonefrit
- Komlicerade urinvägsinfektioner
- Bakteriell prostatit
- Epididymoorkit inklusive fall orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*
- Inflammation i lilla bäckenet inklusive fall orsakade av *Neisseria gonorrhoeae*

Vid ovannämnda infektioner i genitala området och när det kan antas eller är fastställt att de är orsakade av *Neisseria gonorrhoeae* är det särskilt viktigt att ta del av lokal information rörande förekomsten av resistens mot ciprofloxacin och att fastställa känsligheten genom laboratorietester.

- 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
- Profylax mot infektioner hos patienter med neutropeni
- Pulmonell anthrax (post-expositionsprofylax och kurativ behandling)

Barn och ungdomar

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

Ciprofloxacin kan även användas för att behandla svåra 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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra kinoloner eller mot något hjälpämne (se avsnitt Innehåll).
- Samtidig administrering av ciprofloxacin och tizanidin (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

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

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

Efter initial intravenös behandling kan 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 ciprofloxacindoser 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 beroende på vilka patogener som är involverade.

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	Akut exacerbation av kronisk sinusit	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar
	Kronisk suppurativ otitis media	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	7 till 14 dagar

Indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
	Malign extern otit	400 mg 3 gånger dagligen	28 dagar till 3 månader
Urinvägsinfektioner	Komplicerad och okomplicerad 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 abscesser)
	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	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	Minst 14 dagar
Infektioner i magtarmkanalen och	Diarré orsakad av bakteriella patogener	400 mg 2 gånger dagligen	1 dag

Indikationer		Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till ora l behandling så snart som möjligt)
intraabdominella infektioner	inklusive <i>Shigella</i> <i>spp.</i> andra än <i>Shigella dysente</i> <i>ria</i> typ 1 och em pirisk behandlin g av svår turstdiarré		
	Diarré orsakad av <i>Shigella dysente</i> <i>riae</i> typ 1	400 mg 2 gånger dagligen	5 dagar
	Diarré orsakad av <i>Vibrio</i> <i>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			7 till 14 dagar

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
	400 mg 2 gånger dagligen till 400 mg 3 gånger dagligen	
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. Profylax mot infektioner hos patienter med svår neutropeni. 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 postexposition sprofylax och kurativ behandling	400 mg 2 gånger dagligen	60 dagar från bekräftad

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
för personer som kräver parenteral behandling. Administrering av läkemedel ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.		exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Barn och ungdomar

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
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 postexpositionspylax och kurativ behandling	10 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen till	60 dagar från bekräftad exponering för <i>Bacillus anthracis</i>

Indikationer	Daglig dos i mg	Total behandlingstid (inklusive övergång till oral behandling så snart som möjligt)
för personer som kräver parenteral beh andling. Administrerin g av läkemedel ska inledas så snart som möjligt efter misstänkt eller bekräftad exponering.	15 mg/kg kroppsvikt 2 gånger dagligen. Högst 400 mg per dos .	
Andra svåra infektion er	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:

Kreatininclearance (ml/minut/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol /l)	Intravenös dos (mg)
> 60	< 124	Se vanlig dosering
30-60	124 till 168	200-400 mg var 12:e timme

Kreatininclearance (ml/minut/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol /l)	Intravenös dos (mg)
< 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 som infusion antingen direkt eller efter blandning med andra kompatibla infusionslösningar (se avsnitt Blandbarhet).

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 Biverkningar). Behandling av dessa patienter med ciprofloxacin ska endast sättas in vid avsaknad av andra behandlingsalternativ och efter noggrann nytta-riskbedömning (se även avsnitt Kontraindikationer).

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 Biverkningar).

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, jättecelsarterit, känd ateroskleros, eller Sjögrens syndrom) eller dessutom
- för läckage/insufficiens i hjärtklaffar (t.ex. infektiös endokardit).

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

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

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

Svåra infektioner och blandade infektioner med grampositiva och anaeroba patogener

Ciprofloxacin som monoterapi är inte lämpligt för behandling av svåra infektioner eller infektioner som kan vara orsakade av grampositiva eller anaeroba patogener. Vid sådana infektioner ska ciprofloxacin 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 om inte ciprofloxacin-resistenta *Neisseria gonorrhoeae* kan uteslutas. Om inte klinisk förbättring uppnås efter 3 dagar ska behandlingen omprövas.

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 viktbärande 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 Biverkningar)

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 Biverkningar) 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 Biverkningar).

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 Biverkningar).

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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

Dysglykemi

Likt för andra kinoloner har störningar i blodglukosnivån, inklusive hypoglykemi och hyperglykemi rapporterats (se avsnitt Biverkningar), 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 blodsockret.

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 Biverkningar). 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 Biverkningar). Patienter som får ciprofloxacin ska hydreras väl och kraftig alkalisering av urinen ska undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom ciprofloxacin till stor del utsöndras i oförändrad form via njurarna krävs dosjustering enligt avsnitt Dosering 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 Biverkningar). Vid tecken eller symtom på leversjukdom (såsom anorexi, gulsot, 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 Interaktioner).

Metotrexat

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

Interaktion med laborietester

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 iakttas 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 elektrolytrubbning (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi)
- äldre
- hjärtsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt, bradykardi)

(Se avsnitt Dosering Äldre, avsnitt Interaktioner, avsnitt Biverkningar och avsnitt Överdoserings).

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.

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 Varningar och försiktighet).

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 ciprofloxacin's 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 Kontraindikationer). 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Lidokain

Hos friska försökspersoner har det visats att samtidig användning av läkemedel innehållande lidokain och ciprofloxacin, en medelstark hämmare av CYP450 1A2-isoenzymet, sänker clearance för intravenöst lidokain med 22 %. Trots att lidokainbehandlingen

tolereras 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 Varningar och försiktighet).

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 "Varningar och försiktighet").

Zolpidem

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

Graviditet

Tillgängliga data för administrering av ciprofloxacin till gravida kvinnor indikerar inte uppkomst av några missbildningar eller feto/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet. På unga eller prenatala djur som 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 Prekliniska uppgifter).

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.

Trafik

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

Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna är illamående och diarré.

Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, 0, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		mykotiska superinfektioner			
Blodet och lymfsystemet		eosinofili	leukopeni anemi neutropeni leukocytos trombocytopeni trombocytemi	hemolytisk anemi agranulocytos (livshotande) benmärgs depression (livshotande)	
Immunsystemet			allergisk reaktion allergiskt ödem/angi oödem	anafylaktisk reaktion anafylaktisk chock (livshotande) (se avsnitt Varningar	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, 0 , $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				och försiktighet) reaktion liknande serumsjuk a	
Endokrina systemet					SIADH (Inadekvat ADH- sekretion)
Metabolism och nutrition		Minska aptiten	Hyperglykemi Hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)		Hypoglykemisk koma (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Psykiatriska störningar *		psykomotorisk hyperaktivitet /agitation	förvirring och desorientering	psykotiska reaktioner (potentiellt kulminera	Mani, hypomani

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, 0 , $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			ångestreaktion onormala drömmar depression (potentiellt kulminera nde i självmonds föreställningar/tankar eller självmonds försök och fullbordat självmond) (se avsnitt Varningar och försiktighet) hallucinationer	nde i självmonds föreställningar/tankar eller självmonds försök och fullbordat självmond) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, 0, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystem*		huvudvärk yrsel sömnstörningar smakförändringar	par- och dysestesi hypoestesi tremor krampanfall inkl. status epilepticus (se avsnitt Varningar och försiktighet) yrsel	migrän försämrade koordinationsförmåga gånggrubbning störning i luktnerven intrakraniellt hypertension och pseudotumör cerebri	perifer neuropati och polyneuropati (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Ögon*			synrubbning	förvrängt färgseende	
Öron och balansorgan*			tinnitus hörselförlust/nedsatt hörsel		
Hjärtat**			takykardi		ventrikulär arytmi och

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					torsades de pointes (rapporter at främst hos patienter med risk för QT-förl ängning), EKG QT för långt (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdoseri ng)
Blodkärl**			vasodilata tion hypotensi on	vaskulit	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, 0, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			dyspné (inklusive astmatiskt tillstånd)		
Magtarmkanalen	illamående diarré	kräkning smärta i magtarmkanalen och buken dyspepsi flatulens	antibiotika associerad kolit (i mycket sällsynta fall med möjlig dödlig utgång) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	pankreatit	
Lever och gallvägar		förhöjt transaminas förhöjt bilirubin	nedsatt leverfunktion	levernekros (i mycket sällsynta	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			kolestatisk ikterus hepatit	fall övergång till livshotande leversvikt) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	
Hud och subkutan vävnad		hudutslag pruritus urtikaria	ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet)	petekier erythema multiforme erythema nodosum Stevens-Johnson syndrom (kan vara livshotande)	akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, 0, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				toxisk epidermal nekrolys (kan vara livshotande)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv*		muskuloskeletala smärta (t.ex. smärta i extremiteterna, ryggsmärta, bröstsmärta) artralgi	myalgi artrit ökad muskeltonus och kramper	muskelsvaghet tendinit senruptur (främst hälsenan) (se avsnitt Varningar och försiktighet) exacerbation av symtomen av myasthenia gravis (se avsnitt Varningar)	

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, 0, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
				och försiktighet)	
Njurar och urinvägar		nedsatt njurfunktion	njursvikt hematuri krystalluri (se avsnitt Varningar och försiktighet) tubulointerstitial nefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	reaktioner vid injektions- och infusionsstället (endast	asteni feber	ödem svettning (hyperhidros)		

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	vid intravenös administrering)				
Undersökningar		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 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, gånggrubbning, neuropatier som associeras med parestesi, depression, trötthet, försämrat minne, sömnstörningar och nedsatt hörsel, syn, smak och lukt) har

rapporterats i samband med användning av kinoloner och fluorokinoloner, i vissa fall oavsett befintliga riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

** 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 Varningar och försiktighet).

Följande biverkningar har en högre frekvens i den undergrupp patienter som fick intravenös eller sekventiell (intravenös till oral) behandling:

Vanliga	kräkning, övergående förhöjt alkaliskt fosfatasvärde, hudutslag
Mindre vanliga	trombocytopeni, trombocytemi, förvirring och desorientering, hallucinationer, par- och dysestesi, krampanfall, yrsel, synstörningar, hörselförlust, 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.
--	---

Pediatriiska patienter

Förekomsten av artropati vilket nämns ovan hänvisar till data från studier på vuxna. Hos barn är artropati rapporterat som vanligt förekommande (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I händelse av överdosering, ska symtomatisk behandling ges. 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 enligt rutin rekommenderas att följa njurfunktionen, inklusive urinens pH och surgöra urinen, om så krävs, för att förhindra kristalluri. Patienterna ska hållas väl hydrerade.

Endast en liten mängd av ciprofloxacin (<10 %) elimineras genom hemodialys eller peritoneal dialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism:

Som ett fluorokinolon-antibakteriellt ämne är ciprofloxacins 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 Aeurogenosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin. *Plasmidmedierad resistens kodad via qnr-gener har rapporterats.*

Spektrum för antibakteriell aktivitet.

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

EUCAST Rekommendationer

Mikroorganismer	Känsliga	Resistenta
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> och <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$

Mikroorganismer	Känsliga	Resistenta
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Icke artrelaterade brytpunkter*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
¹ <i>Staphylococcus</i> 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 artspezifisk brytpunkt och inte för de arter där känslighetstester inte rekommenderas.		

Förekomsten av förvärvad 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 ciprofloxacinkänslighet (för *Streptococcus*-arter se avsnitt Varningar och försiktighet).

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aeroba gramnegativa mikroorganismer <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i>

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaeroba mikroorganismer

Mobiluncus

Andra mikroorganismer

Chlamydia trachomatis(\$)

Chlamydia pneumoniae(\$)

Mycoplasma hominis(\$)

Mycoplasma pneumoniae(\$)

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺*

Campylobacter spp.⁺*

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaeroba mikroorganismer

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

ORGANISMER MED NEDÄRVD RESISTENS

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroba mikroorganismer

Undantagna de ovan listade

Andra mikroorganismer

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

*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): Studier har utförts i experimentella infektioner på djur orsakade av inhalering av *Bacillus anthracis*- 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 första hand baserad på *in vitro* 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) Meticillinresistenta *S.aureus* visar oftast samtidig resistens mot fluorokinoloner. Graden av resistens mot meticillin är omkring 20 till 50 % bland alla stafylokockstammar och är vanligtvis högre i sjukhusisolat.

Farmakokinetik

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:

Desetylenciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) och formylciprofloxacin (M 4). Metaboliterna visar *in vitro* antimikrobiell aktivitet men i lägre grad än modersubstansen.

Det är känt att ciprofloxacin är en måttlig hämmare av CYP 450 1A2 iso-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 (M1-M4)	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. Svårt 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.

Barn:

Farmakokinetiska data för barn är begränsade.

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

Hos 10 barn med svår sepsis var $C_{\max}$ 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 %.

Prekliniska uppgifter

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 viktbärande leder på växande djur. Omfattningen av brosskadan 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 brosskador. I en studie på unga beaglehundar orsakade ciprofloxacin svåra ledförändringar vid terapeutiska doser efter tvåveckors behandling vilka fortfarande kvarstod efter fem månader.

Innehåll

Ciprofloxacinlaktat 2,544 mg/ml motsvarande ciprofloxacin 2 mg/ml, glukosmonohydrat 55 mg/ml, mjölksyra, vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering. 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).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får inte frysas.

Förvara påsen i folien. Ljuskänsligt.

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.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml (klar, fri från synliga partiklar)

10 x 1 x 100 milliliter påse (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare

10 x 1 x 200 milliliter påse (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare