

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **1. IME ZDRAVILA**

Ciprofloksacin Baxter 2 mg/ml, raztopina za infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Posamezno pakiranje zdravila Ciprofloksacin Baxter 2 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje:

#### **Ciprofloksacin Baxter 100 mg/50 ml raztopina za infundiranje**

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg ciprofloksacina v obliki 2,544 mg ciprofloksacinijevega laktata.

Ena 50 ml viala ali ne-PVC vrečka vsebuje 100 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega laktata).

Pomožna snov: 50 ml raztopine vsebuje 7,7 mmol (177 mg) natrija.

#### **Ciprofloksacin Baxter 200 mg/100 ml, raztopina za infundiranje**

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg ciprofloksacina v obliki 2,544 mg ciprofloksacinijevega laktata.

Ena 100 ml viala ali ne-PVC vrečka vsebuje 200 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega laktata).

Pomožna snov: 100 ml raztopine vsebuje 15,4 mmol (354 mg) natrija.

#### **Ciprofloksacin Baxter 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje**

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2 mg ciprofloksacina v obliki 2,544 mg ciprofloksacinijevega laktata.

Ena 200 ml steklenica ali ne-PVC vrečka vsebuje 400 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega laktata).

Pomožna snov: 200 ml raztopine vsebuje 30,8 mmol (708 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina .

### 4 KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Raztopina ciprofloksacina za infundiranje je namenjena za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Posebno pozornost je treba pred začetkom zdravljenja nameniti dosegljivim informacijam o odpornosti proti ciprofloksacinu.

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

##### Odrasli

- okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
  - poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni (Zdravilo Ciprofloxacina Baxter se lahko uporablja le v primerih, ko je uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno predpisujejo za to indikacijo, neprimerna.)
  - bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi ali bronhiektazijah
  - pljučnica
- kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
- akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa, zlasti, če ga povzročajo po Gramu negativne bakterije
- zapletene okužbe sečil
- nezapleteni akutni cistitis
- akutni pielonefritis
- bakterijski prostatitis

V primeru sledečih indikacij: enostaven nezapleteni akutni cistitis, akutni cistitis pri ženskah, enostaven nezapleteni cistitis pri odraslih ženskah v obdobju pred menopavzo, akutne nezapletene okužbe spodnjih sečil (enostavni cistitis) in ponavljajoč cistitis pri ženskah, se lahko zdravilo Ciprofloxacina Baxter uporablja le, ko je uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno predpisujejo za te indikacije, neprimerna

- okužbe spolovil
  - epididimo-orhitis vključno s primeri, ki jih povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*. Gonokokni uretritis in cervicitis, ki ju povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*.
  - vnetna bolezen v medenici, vključno s primeri, ki jih povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*
- okužbe prebavil (npr. driska na potovanju)
- intraabdominalne okužbe

- okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
- maligno vnetje zunanega ušesa
- okužbe kosti in sklepov
- vdihanje antraksa (profilaksa po izpostavljenosti in kurativno zdravljenje)

Ciprofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje bolnikov z nevtropenijo in povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo.

#### Otroci in mladostniki

- bronhopulmonalne okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo, ki jih povzroča *Pseudomonas aeruginosa*
- zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis
- vdihanje antraksa (profilaksa po izpostavljenosti in kurativno zdravljenje)

Zdravljenje sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze in/ali hudih okužb pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek je odvisen od indikacije, resnosti in mesta okužbe, občutljivosti povzročitelja(ev) na ciprofloksacin, delovanja ledvic in pri otrocih in mladostnikih od telesne mase.

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolezni ter kliničnega in bakteriološkega poteka.

Po intravenskem začetku zdravljenja je po zdravnikovi presoji mogoče preiti na peroralno zdravljenje s tabletami ali suspenzijo, če je to klinično indicirano. Intravenskemu zdravljenju mora slediti peroralno, čim je mogoče.

V hudih primerih ali če bolnik ne more jemati tablet (npr. bolniki na enteralni prehrani), je zdravljenje priporočljivo začeti z intravenskim ciprofloksacinom, dokler ni mogoč prehod na peroralno uporabo.

Zdravljenje okužb z nekaterimi bakterijami (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ali s stafilokoki) lahko zahteva večje odmerke ciprofloksacina in sočasno uporabo z drugimi ustreznimi protibakterijskimi zdravili.

Zdravljenje nekaterih okužb (npr. vnetij v medenici, intraabdominalnih okužb, okužb pri nevtropeničnih bolnikih in okužb kosti in sklepov) lahko zahteva sočasno uporabo drugih ustreznih protibakterijskih zdravil, odvisno od vpletenih patogenov.

### Odrasli

Indikacije		Dnevni odmerek v mg	Celotno trajanje zdravljenja (vključno s preходом na peroralno zdravljenje, čim je mogoče)
okužbe spodnjih dihal		400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 7 do 14 dni
okužbe zgornjih dihal	akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 7 do 14 dni
	kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 7 do 14 dni
	maligno vnetje zunanjšega ušesa	400 mg trikrat na dan	od 28 dni do 3 mesece
okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)	zapleten in nezapleten pielonefritis	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 7 do 21 dni; v nekaterih posebnih okoliščinah (npr. v primeru abscesov) lahko traja več kot 21 dni
	bakterijski prostatitis	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 2 do 4 tedne (akutni)
okužbe spolovil	epididimo-orhitis in medenična vnetna bolezen	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	vsaj 14 dni
okužbe prebavil in intraabdominalne okužbe	driska, ki jo povzročajo bakterijski patogeni, vključno s <i>Shigella</i> spp. razen <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1, in empirično zdravljenje hude driske na potovanju	400 mg dvakrat na dan	1 dan

	driska, ki jo povzroča <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1	400 mg dvakrat na dan	5 dni
	driska, ki jo povzroča <i>Vibrio cholera</i>	400 mg dvakrat na dan	3 dni
	tifusna vročica	400 mg dvakrat na dan	7 dni
	intraabdominalne okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 5 do 14 dni
	okužbe kože in mehkih tkiv	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	od 7 do 14 dni
	okužbe kosti in sklepov	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	največ 3 mesece
	okužbe pri bolnikih z nevtropenijo in s povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo  Ciprofloksacin je treba uporabiti skupaj z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom/protibakterijskimi zdravili, skladno z veljavnimi smernicami.	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	Zdravljenje je treba nadaljevati med celotnim obdobjem nevtropenije
	Profilaksa po izpostavljenosti vdihanemu antraksu in kurativno zdravljenje oseb, ki potrebujejo parenteralno zdravljenje Uporaba zdravila se mora začeti čim prej po sumu na izpostavljenost ali potrditvi izpostavljenosti.	400 mg dvakrat na dan	60 dni od potrditve izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>

Otroci in mladostniki

Indikacija	Dnevni odmerek v mg	Celotno trajanje zdravljenja (vključno s preходом na peroralno)
------------	---------------------	---

		<b>zdravljenje, čim je mogoče)</b>
cistična fibroza	10 mg/kg telesne mase trikrat na dan in največ 400 mg na odmerek.	od 10 do 14 dni
zapletene okužbe sečil in pielonefritis	6 mg/kg telesne mase trikrat na dan do 10 mg/kg telesne mase trikrat na dan in največ 400 mg na odmerek.	od 10 do 21 dni
profilaksa po izpostavljenosti vdihanemu antraksu in kurativno zdravljenje oseb, ki potrebujejo parenteralno zdravljenje  Uporaba zdravila se mora začeti čim prej po sumu na izpostavljenost ali potrditvi izpostavljenosti.	10 mg/kg telesne mase dvakrat na dan do 15 mg/kg telesne mase dvakrat na dan in največ 400 mg na odmerek.	60 dni od potrditve izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>
druge hude okužbe	10 mg/kg telesne mase trikrat na dan in največ 400 mg na odmerek.	Glede na vrsto okužbe

#### Starejši bolniki

Starejši bolniki morajo dobiti odmerek, izbran glede na izrazitost okužbe in bolnikov očistek kreatinina.

#### Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic:

<b>Očistek kreatinina</b> [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	<b>Kreatinin v serumu</b> [μmol/L]	<b>Intravenski odmerek</b> [mg]
> 60	< 124	glejte običajno odmerjanje.
30 - 60	124 do 168	200 - 400 mg na 12 h
< 30	> 169	200 - 400 mg na 24 h
bolniki na hemodializi	> 169	200 - 400 mg na 24 h (po dializi)
bolniki na peritonealni dializi	> 169	200 - 400 mg na 24 h

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Odmerjanje pri otrocih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter ni raziskano.

### Način uporabe

Pred uporabo je treba raztopino ciprofloksacina vizualno pregledati. Če je raztopina motna, se je ne sme uporabiti.

Ciprofloksacin je treba dati v intravenski infuziji.

Pri otrocih mora infundiranje trajati 60 minut.

Pri odraslih bolnikih je čas infundiranja 60 minut 400 mg zdravila Ciprofloksacin Baxter raztopina za infundiranje in 30 minut 100 mg in 200 mg zdravila Ciprofloksacin Baxter raztopina za infundiranje.

Počasno infundiranje v veliko veno zmanjša bolnikovo nelagodje in tveganje draženja vene.

Raztopino za infundiranje je mogoče infundirati neposredno ali po mešanju z drugimi kompatibilnimi raztopinami za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge kinolone ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina (glejte poglavje 4.5).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Uporabi ciprofloksacina se je treba izogibati pri bolnikih, pri katerih so se v preteklosti med uporabo zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone, pojavili resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov s ciprofloksacinom se sme uvesti le v primeru, da ni drugih možnosti zdravljenja, in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

### Hude okužbe in mešane okužbe s po Gramu pozitivnimi in anaerobnimi patogeni

Monoterapija s ciprofloksacinom ni primerna za zdravljenje hudih okužb in okužb, ki bi lahko bile posledica po Gramu pozitivnih ali anaerobnih patogenov. Pri takšnih okužbah je treba ciprofloksacin uporabiti skupaj z ustreznimi protibakterijskimi zdravili.

### Streptokokne okužbe (vključno s *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin zaradi nezadostne učinkovitosti ni priporočljiv za zdravljenje streptokoknih okužb.

### Okužbe spolnih organov

Epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroči izolat proti fluorokinolonu odporna *Neisseria gonorrhoeae*.

Za zdravljenje epididimo-orhitisa in medenično vnetne bolezni, se sme empirično uporabiti ciprofloksacin le v kombinaciji z drugimi ustreznimi protibakterijskimi zdravili (npr. cefalosporinom), razen če je mogoče izključiti proti ciprofloksacinu odporno *Neisseria gonorrhoeae*. Če po 3 dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba zdravljenje znova oceniti.

### Okužbe sečil

Odpornost na fluorokinolone *Escherichie coli* – najpogostejšega povzročitelja okužb sečil – je različna v posameznih državah Evropske unije. Predpisovalcem se priporoča, da upoštevajo lokalne podatke o prevalenci odpornosti *Escherichia coli* na fluorokinolone.

### Intraabdominalne okužbe

Podatki o učinkovitosti ciprofloksacina za zdravljenje postoperativnih intraabdominalnih okužb so omejeni.

### Driska na potovanju

Pri izbiri ciprofloksacina je treba upoštevati informacije o odpornosti proti ciprofloksacinu pri relevantnih patogenih v obiskanih državah.

### Okužbe kosti in sklepov

Ciprofloksacin je treba uporabiti v kombinaciji z drugimi antimikrobnimi zdravili, odvisno od rezultatov mikrobiološke dokumentacije.

### Inhalacijski antraks

Uporaba pri človeku temelji na podatkih o občutljivosti *in vitro* ter na živalskih eksperimentalnih podatkih, skupaj z omejenimi podatki pri človeku. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne strokovno usklajene dokumente o zdravljenju antraksa.

### Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih je treba ciprofloksacin uporabljati v skladu z veljavnimi smernicami. Zdravljenje s ciprofloksacinom smejo uvesti le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze in/ali hudih okužb pri otrocih in mladostnikih.

Ciprofloksacin pri nezrelih živalih povzroča artropatijo sklepov, ki nosijo težo. Po podatkih o varnosti iz randomizirane dvojno slepe študije uporabe ciprofloksacina pri otrocih (ciprofloksacin: n = 355, povprečna starost = 6,3 leta; primerjalna zdravila: n = 349, povprečna starost: 6,2 leta; razpon starosti = 1 do 17 let) sta bili incidenti suspektne z zdravilom povezane artropatije (ugotovljene na podlagi sklepnih kliničnih znakov in simptomov) do dneva +42 7,2 % in 4,6 %. Ustrezni incidenti z zdravilom povezane artropatije po 1-letnem spremljanju sta bili 9,0 % in 5,7 %. Povečanje števila primerov



suspektne z zdravilom povezane artropatije skozi čas med skupinama ni bilo statistično značilno. Zaradi možnih neželenih učinkov na sklepe in/ali okoliška tkiva se sme zdravljenje začeti šele po natančni oceni koristi in tveganja (glejte poglavje 4.8).

#### *Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi*

V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let. Izkušenj z zdravljenjem otrok, starih od 1 do 5 let, je bolj malo.

#### *Zapletene okužbe sečil in pielonefritis*

Zdravljenje okužb sečil s ciprofloksacinom pride v poštev, kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil in mora temeljiti na mikrobiološko dokumentiranih rezultatih.

V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 1 do 17 let.

#### *Druge specifične hude okužbe*

Druge hude okužbe v skladu z uradnimi smernicami ali po natančni oceni koristi in tveganja, kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, ali po neuspehu konvencionalnega zdravljenja in kadar mikrobiološki podatki upravičujejo uporabo ciprofloksacina.

Uporabe ciprofloksacina pri hudih okužbah, ki niso omenjene zgoraj, niso ocenjevali v kliničnih preskušanjih. Klinične izkušnje pri drugih hudih okužbah so omejene, zato je pri bolnikih s temi okužbami potrebna posebna pozornost.

#### *Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki*

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone, vključno s ciprofloksacinom, so, neodvisno od njihove starosti in obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih neželenih učinkih, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje s ciprofloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnih koli resnih neželenih učinkov, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

#### *Preobčutljivost*

Že po enem samem odmerku se lahko pojavijo preobčutljivost in alergijske reakcije (glejte poglavje 4.8), vključno z anafilaksijo in anafilaktoidnimi reakcijami, ki so lahko smrtno nevarne. Če se pojavi takšna reakcija, je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

*Tendinitis in ruptura kite*Ciprofloksacina se na splošno ne sme uporabljati pri bolnikih z anamnezo boleznih tetiv ali motenj v delovanju tetiv, povezane s kinolonskim zdravljenjem. Včasih se lahko celo v prvih 48 urah zdravljenja s ciprofloksacinom pojavita tendinitis ali ruptura kite (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko. Vnetje in

pretrganje tetive se lahko pojavita celo več mesecev po prenehanju zdravljenja s ciprofloksacinom. Tveganje za tendinitis in rupturo kite je lahko večje pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi in pri tistih bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Sočasni uporabi kortikosteroidov se je zato treba izogibati.

Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje), je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se ne sme uporabiti kortikosteroidov.

Ciprofloksacin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z miastenijo gravis, ker se simptomi lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

#### Fotosenzibilnost

Ugotovljeno je, da ciprofloksacin povzroča fotosenzibilnostne reakcije. Bolnikom, ki jemljejo ciprofloksacin, je treba naročiti, naj se med zdravljenjem izogibajo neposredni močni sončni svetlobi ali UV-sevanju (glejte poglavje 4.8).

#### Osrednje živčevje

Tako kot za druge kinolone je tudi za ciprofloksacin znano, da sproži konvulzije ali zniža prag zanje. Opisani so primeri *status epilepticus*.

Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja, ki so lahko nagnjeni h konvulzijam, je treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo konvulzije, je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti (glejte poglavje 4.8). Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo že celo po prvi uporabi ciprofloksacina. V redkih primerih lahko depresija ali psihoza napreduje v samomorilno razmišljanje/misli, ki lahko napredujejo v poskus samomora ali samomor. Če se pojavi kaj takšnega, je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti.

Pri bolnikih, ki so dobivali ciprofloksacin, so opisani primeri senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali šibkost. Bolnikom, ki se zdravijo s ciprofloksacinom, je treba svetovati, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja obvestiti zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, vključno z bolečino, žarenjem, mravljinčenjem, omrtvelostjo in/ali šibkostjo, da bi preprečili razvoj potencialno ireverzibilne okvare (glejte poglavje 4.8).

#### Srčne bolezni

Previdnost je potrebna v primeru uporabe fluorokinolonov, vključno s ciprofloksacinom, pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, na primer:

- kongenitalnim sindromom dolgega QT
- sočasno uporabo zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki iz skupine IA in III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotiki)
- nekorigiranim neravnovesjem elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- boleznijo srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)

Starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljivi za zdravila, ki podaljšajo interval QT. Zato je med uporabo fluorokinolonov, vključno s ciprofloksacinom, pri teh populacijah potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2, Starejši bolniki, in poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

#### Hipoglikemija

Kot pri drugih kinolonih, so o hipoglikemiji najpogosteje poročali pri sladkornih bolnikih, predvsem pri starejši populaciji. Pri vseh sladkornih bolnikih se priporoča skrbno spremljanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

#### Disglikemija

Kot pri drugih kinolonih, so tudi pri ciprofloksacinu poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali z insulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

#### Prebavila

Huda in trdovratna driska med zdravljenjem ali po njem (vključno z več tedni po zdravljenju) je lahko znak z antibiotikom povezanega kolitisa (ta je smrtno nevaren in se lahko konča s smrtjo), ki zahteva takojšnje zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V takšnih primerih je treba uporabo ciprofloksacina nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltiki so v takšnem primeru kontraindicirani.

#### Ledvice in sečila

Poročali so o primerih kristalurije, povezane z uporabo ciprofloksacina (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki dobivajo ciprofloksacin, morajo biti dobro hidrirani. Paziti je treba, da urin ni čezmerno alkalen.

#### Okvarjeno delovanje ledvic

Ciprofloksacin se v veliki meri izloči nespremenjen skozi ledvice. Zato je treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek prilagoditi, kot je opisano v poglavju 4.2, da bi preprečili povečanje neželenih učinkov zaradi kopičenja ciprofloksacina.

#### Hepatobiliarni sistem

Med uporabo ciprofloksacina so opisani primeri nekroze jeter in smrtno nevarne odpovedi jeter (glejte poglavje 4.8). V primeru znakov ali simptomov bolezni jeter (npr. anoreksije, zlatenice, temnega urina, srbenja ali občutljivosti trebuha) je treba zdravljenje prekiniti.

#### Pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze

Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so bile med uporabo ciprofloksacina opisane hemolitične reakcije. Pri takšnih bolnikih se je treba uporabiti ciprofloksacin izogniti, razen če možna korist odtehta možno tveganje. V tem primeru je treba bolnika kontrolirati zaradi možnosti pojava hemolize.

### Odpornost

Med ciklusom zdravljenja s ciprofloksacinom ali po njem so lahko izolirane proti ciprofloksacinu odporne bakterije, ob hkratni klinično opazni superinfekciji ali brez nje. Posebno tveganje za selekcijo bakterij, odpornih proti ciprofloksacinu, lahko obstaja med dolgotrajnim zdravljenjem in med zdravljenjem nozokomialnih okužb in/ali okužb z vrstami *Staphylococcus* in *Pseudomonas*.

### Citokrom P450

Ciprofloksacin zavira CYP1A2 in tako lahko poveča serumsko koncentracijo sočasno uporabljenih snovi, ki se presnavljajo s tem encimom (npr. teofilina, klozapina, olanzapina, ropinirola, tizanidina, duloksetina). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana. Zato je treba bolnike, ki sočasno s ciprofloksacinom jemljejo takšne snovi, natančno kontrolirati glede kliničnih znakov prevelikega odmerjanja. Potrebne so lahko kontrole koncentracije (npr. teofilina) v serumu (glejte poglavje 4.5).

### Metotreksat

Sočasna uporaba ciprofloksacina in metotreksata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Interakcije s preiskavami

*In vitro* delovanje ciprofloksacina proti *Mycobacterium tuberculosis* lahko povzroči lažno negativne bakteriološke teste v vzorcih bolnikov, ki trenutno jemljejo ciprofloksacin.

### Reakcije na mestu injiciranja:

Po intravenski uporabi ciprofloksacina so poročali tudi o pojavu reakcij na mestu injiciranja. Te reakcije se pojavljajo pogosteje, če traja infuzija 30 minut ali manj. Lahko se kažejo v obliki lokalnih kožnih reakcij, ki po koncu infuzije hitro izginejo. Nadaljnje intravensko infundiranje zdravila ni kontraindicirano, razen če se reakcije ponovno pojavijo ali če se poslabšajo.

### Obremenitev z NaCl

Pri bolnikih, pri katerih je zaradi zdravstvenih razlogov potrebna skrb glede vnosa natrija (bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, ledvično odpovedjo, nefrotskim sindromom itn.), je treba upoštevati dodatno obremenitev z natrijem (za vsebnost natrijevega klorida glejte poglavje 2).

### Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali kakršne koli očesne spremembe, mora bolnik takoj obiskati oftalmologa.

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo po vnosu fluorokinolonov, zlasti pri starejši populaciji.

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. Marfanov sindrom, vaskularna oblika Ehlers-Danlosovega sindroma, Takayasujev

arteritis, velikocelični arteritis, Behçetova bolezen, hipertenzija, znana ateroskleroza), se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Učinki drugih zdravil na ciprofloksacin:

#### Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Tako kot druge fluorokinolone je treba tudi ciprofloksacin previdno uporabljati pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki skupine IA in III, tricikličnimi antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki) (glejte poglavje 4.4).

#### Probenecid

Probenecid ovira ledvično izločanje ciprofloksacina. Sočasna uporaba probenecida in ciprofloksacina poveča koncentracijo ciprofloksacina v serumu.

### Učinek ciprofloksacina na druga zdravila:

#### Tizanidin

Tizanidina se ne sme uporabljati skupaj s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji zdravih prostovoljcev so med sočasno uporabo ciprofloksacina in tizanidina ugotovili povečanje koncentracije tizanidina v serumu (povečanje  $C_{max}$  za 7-krat [razpon: od 4- do 21-krat], povečanje AUC za 10-krat [razpon: od 6- do 24-krat]). Večjo koncentracijo tizanidina v serumu spremljata močnejši hipotenzivni in sedativni učinek.

#### Metotreksat

Sočasna uporaba ciprofloksacina lahko zavre ledvični tubularni transport metotreksata in tako poveča koncentracijo metotreksata v plazmi in tveganje njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Teofilin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in teofilina lahko povzroči neželjeno povečanje koncentracije teofilina v serumu. To lahko povzroči neželene učinke teofilina, ki so v redkih primerih smrtno nevarni ali smrtni. Med uporabo te kombinacije je treba koncentracijo teofilina kontrolirati in odmerek teofilina prilagoditi, kot je potrebno (glejte poglavje 4.4).

#### Drugi ksantinski derivati

Med sočasno uporabo ciprofloksacina in kofeina ali pentoksifilina (okspentifilina) so zabeležili večjo koncentracijo teh ksantinskih derivatov v serumu.

### Fenitoin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in fenitoina lahko poveča ali zmanjša koncentracijo fenitoina v serumu, zato je njegovo koncentracijo priporočljivo kontrolirati.

### Ciklosporin

Med sočasno uporabo ciprofloksacina in zdravil s ciklosporinom so opazili prehodni porast koncentracije kreatinina v serumu. Zato je treba pri takšnih bolnikih pogosto (dvakrat na teden) kontrolirati koncentracijo kreatinina v serumu.

### Antagonisti vitamina K

Sočasna uporaba ciprofloksacina in antagonistov vitamina K lahko poveča antikoagulantne učinke slednjega. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in bolnikovo splošno stanje, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv ciprofloksacina na povečanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). Med in krajši čas po sočasni uporabi ciprofloksacina in katerega od antagonistov vitamina K (npr. varfarina, acenokumarola, fenpropakumona ali fluindiona) je treba pogosto kontrolirati INR.

### Duloksetin

V kliničnih študijah so ugotovili, da lahko sočasna uporaba duloksetina in močnih zaviralcev izoenzima CYP450 1A2, npr. fluvoksamina, poveča AUC in  $C_{max}$  duloksetina. Kliničnih podatkov o možnem medsebojnem delovanju s ciprofloksacinom sicer ni, a po sočasni uporabi je mogoče pričakovati podobne učinke (glejte poglavje 4.4).

### Ropinirol

Klinična študija je pokazala, da sočasna uporaba ropinirola in ciprofloksacina, ki zmerno zavira izoenzim CYP450 1A2, poveča  $C_{max}$  ropinirola za 60 % in njegovo AUC za 84 %. Med sočasnim zdravljenjem s ciprofloksacinom in krajši čas po njem je bolnike priporočljivo spremljati glede neželenih učinkov ropinirola in odmerik prilagoditi, kot je primerno (glejte poglavje 4.4).

### Lidokain

Pri zdravih osebah je dokazano, da sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo lidokain, in ciprofloksacina, ki zmerno zavira izoenzim CYP450 1A2, zmanjša očistek intravenskega lidokaina za 22 %. Čeprav so preiskovanci lidokain dobro prenašali, se po sočasni uporabi lahko pojavi medsebojno delovanje s ciprofloksacinom ter posledični neželeni učinki.

### Klozapin

Po sočasni 7-dnevni uporabi 250 mg ciprofloksacina in klozapina se je koncentracija klozapina v serumu povečala za 29 % in N-dezmetilklozapina za 31 %. Med sočasnim zdravljenjem s klozapinom in ciprofloksacinom in v krajšem času po takšnem zdravljenju je bolnike priporočljivo klinično nadzorovati in ustrezno prilagoditi odmerik klozapina (glejte poglavje 4.4).

### Sildenafil

Pri zdravih osebah sta se po uporabi peroralnega odmerka 50 mg sildenafilu sočasno s 500 mg ciprofloksacina C<sub>max</sub> in AUC sildenafilu povečala za približno dvakrat. Zato je v primeru predpisovanja ciprofloksacina sočasno s sildenafilom potrebna previdnost in upoštevanje tveganja in koristi.

#### Agomelatin

V kliničnih študijah je fluvoksamin, ki je močan zaviralec izoenzima CYP450 1A2, izrazil zaviralno presnovo agomelatina, kar je povzročilo 60-kratno povečanje izpostavljenosti agomelatinu. Čeprav ni na voljo kliničnih podatkov glede možnih interakcij s ciprofloksacinom, ki je zmeren zaviralec izoenzima CYP450 1A2, se pri sočasni uporabi lahko pričakujejo podobni učinki (glejte poglavje Citokrom P450 v poglavju 4.4).

#### Zolpidem

Sočasna uporaba s ciprofloksacinom lahko poveča vrednosti zolpidema v krvi, zato se sočasna uporaba ne priporoča.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki, ki so na voljo o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah, ne kažejo, da bi povzročal malformacije ali toksične učinke pri plodu ali novorojenčku. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja. Pri mladih živalih in nerojenih živalih, izpostavljenih učinkom kinolonov, so ugotovili učinke na nezreli hrustanec. Glede na to ni mogoče izključiti možne okvare sklepnega hrustanca v nezrelem človeškem telesu oz. pri plodu (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi ciprofloksacina med nosečnostjo bolje izogniti.

#### Dojenje

Ciprofloksacin se izloča v materino mleko. Zaradi možnega tveganja za okvaro sklepov se ciprofloksacina med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Ciprofloksacin lahko zaradi svojih nevroloških učinkov poslabša reakcijski čas. Zato se sposobnost vožnje in upravljanja s stroji lahko poslabša.

### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje opisani neželeni učinki so navzea, driska, bruhanje, prehodno zvišanje vrednosti transaminaz, izpuščaj in reakcija na mestu injiciranja in infundiranja.

Spodaj so naštetí neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med obdobjem nadzora v obdobju trženja ciprofloksacina (peroralno, intravensko in zaporedno zdravljenje), razvrščeni po skupinah pogostnosti. Analiza pogostnosti upošteva podatke o peroralni in intravenski uporabi ciprofloksacina.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Občasni</b> ≥ 1/1.000 do < 1/100	<b>Redki</b> ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	<b>Zelo redki</b> < 1/10.000	<b>Pogostnost ni znana</b>  (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		mikotične superinfekcije			
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		eozinofilija	levkopenija anemija nevtropenija levkocitoza trombocitopenija trombocitemija	hemolitična anemija agranulocitoza pancitopenija (smrtno nevarna) depresija kostnega mozga (smrtno nevarna)	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			alergijske reakcije alergijski edem/angioedem	anafilaktična reakcija anafilaktični šok (smrtno nevaren) (glejte poglavje 4.4) serumski boleznipodobna reakcija	



<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan apetit	hiperglikemija hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)		
<b>Psihiatrične motnje*</b>		psihomotorična hiperaktivnost /agitiranost	zmedenost in dezorientiranost anksiozna reakcija nenormalne sanje depresija (ki lahko napreduje v samomorilno razmišljanje/misli ali poskus samomora in samomor) (glejte poglavje 4.4)  halucinacije	psihotične reakcije (ki lahko napredujejo v samomorilno razmišljanje/misli ali poskus samomora in samomor) (glejte poglavje 4.4)	manija, hipomanija
<b>Bolezni živčevja*</b>		glavobol omotica motnje spanja motnje okušanja	parestezije in disestezije hipoestezija tremor konvulzije (vključno s <i>status epilepticus</i> ) (glejte poglavje 4.4)	migrena motna koordinacija motnje hoje motnje vonjenja intrakranialna hipertenzija in cerebralni psevdotumor	periferna nevropatija in polinevropatija (glejte poglavje 4.4)

<b>Očesne bolezni*</b>			motnje vida (npr. diplopija)	motnje barvnega vida	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*</b>			tinitus  poslabšanje sluha/okvara sluha		
<b>Srčne bolezni</b>			tahikardija		ventrikularna aritmija, torsades de pointes (opisani predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na EKG (glejte poglavji 4.4 in 4.9).
<b>Žilne bolezni</b>			vazodilatacija  hipotenzija  sinkopa	vaskulitis	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinal nega prostora</b>			dispneja (vključno z astmatičnim stanjem)		
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea  driska	bruhanje  bolečine v prebavilih in trebuhu  dispepsija	kolitis zaradi jemanja antibiotikov (zelo redko z možnim smrtnim izidom)	pankreatitis	

		flatulenca	(glejte poglavje 4.4)		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		zvišanje transaminaz  zvišanje bilirubina	okvara jeter  holestatski ikterus  hepatitis	nekroza jeter (ki zelo redko napreduje v smrtno nevarno odpoved jeter) (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj  srbenje  urtikarija	fotosenzibilnost ne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije  multiformni eritem  nodozni eritem  Stevens-Johnsonov sindrom (potencialno smrtno nevaren)  toksična epidermalna nekroliza (potencialno smrtno nevarna)	Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)  z zdravili povzročena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi znaki (DRESS)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*</b>		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v udih, bolečine v hrbtu, bolečine v prsih)  artralgijs	mialgija  artritis  povečan mišični tonus in krči	šibkost mišic  tendinitis  pretrganje tetive (predvsem Ahilove tetive)	

				(glejte poglavje 4.4) poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni sečil</b>		okvara ledvic	odpoved ledvic hematurija  kristaluriya (glejte poglavje 4.4)  tubulointersticijski nefritis		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*</b>	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja (samo pri intravenski aplikaciji)	astenija  zvišana telesna temperatura	edemi  znojenje (hiperhidroza)		
<b>Preiskave</b>		zvišanje alkalne fosfataze v krvi	zvišanje amilaze		zvišane vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti vitamina K)
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>					Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega

					hormona (SIADH)
--	--	--	--	--	-----------------

\*V povezavi z uporabo ciprofloksacina, so v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkov zdravila, ki so vplivali na različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendonitis, ruptura kite, artralgijska bolečina v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo, depresija, utrujenost, motnje spomina, motnje spanja ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4.)

Naslednji neželeni učinki imajo višjo kategorijo pogostnosti v podskupinah bolnikov, ki prejemajo zdravilo intravensko ali sekvenčno (intravensko in potem peroralno):

Pogosti	bruhanje, prehodno zvišanje transaminaz, izpuščaj
Občasni	trombocitopenija, trombocitemija, zmedenost in dezorientiranost, halucinacije, parestezija in disestezija, konvulzivni napadi, vrtoglavica, motnje vida, poslabšanje sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prehodna okvara jeter, holestatski ikterus, odpoved ledvic, edemi
Redki	pancitopenija, depresija kostnega mozga, anafilaktični šok, psihotične reakcije, migrena, motnje vohalnega živca, poslabšanje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jeter, petehije, pretrganje tetive

### Pediatrični bolniki

Zgoraj navedena incidenca artropatije se nanaša na podatke, zbrane v študijah pri odraslih. Pri otrocih je artropatija opisana pogosto (glejte poglavje 4.4).

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Prekomerni odmerek 12 g je povzročil blage toksične simptome. Akutno preveliko odmerjanje s 16 g pa je povzročilo akutno odpoved ledvic.

Med simptomi prevelikega odmerjanja so lahko omotica, tremor, glavobol, utrujenost, konvulzije, halucinacije, zmedenost, nelagodje v trebuhu, okvara ledvic ali jeter kot tudi kristalurija, hematurija. Opisani so reverzibilni toksični učinki na ledvice.

Razen običajnih nujnih ukrepov, npr. izpraznjenje želodca ter nato uporaba medicinskega oglja, je priporočljivo spremljati delovanje ledvic, vključno s pH urina, in če je treba poskrbeti za zakisanje, da bi preprečili kristalurijo. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Antacidi, ki vsebujejo kalcij ali magnezij, lahko teoretično zmanjšajo absorpcijo ciprofloksacina v primeru prevelikega odmerjanja.

S hemodializo ali peritonealno dializo se odstrani le malo ciprofloksacina (< 10 %).

V primeru prevelikega odmerjanja, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti za podaljšanje intervala QT je potreben EKG nadzor.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, fluorokinoloni, ATC: J01MA02

#### Mehanizem delovanja:

Ciprofloksacin je fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo in njegovo baktericidno delovanje je tako posledica zavrtja topoizomeraze (DNA-giraze) tipa II in topoizomeraze IV, ki sta potrebni za replikacijo, transkripcijo, popravo in rekombinacijo bakterijske DNA.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je odvisna predvsem od razmerja med največjo koncentracijo v serumu ( $C_{max}$ ) in minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIC) ciprofloksacina za bakterijske patogene ter razmerja med površino pod krivuljo (AUC) in MIC.

#### Mehanizem odpornosti:

*In vitro* se lahko odpornost na ciprofloksacin razvije postopoma z mutacijo ciljnega mesta na DNA-girazi in topoizomerazi IV. Stopnja nastale navzkrižne odpornosti med ciprofloksacinom in drugimi fluorokinoloni je različna. Posamične mutacije lahko ne povzročijo klinične odpornosti, multiple mutacije pa praviloma povzročijo klinično odpornost proti številnim ali vsem zdravilnim učinkovinam iz te skupine.

Mehanizmi odpornosti, povezani z impermeabilnostjo in/ali z izločanjem zdravilne učinkovine iz celice z membransko črpalko, lahko različno vplivajo na občutljivost za fluorokinolone, ki je odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti različnih zdravilnih učinkovin v skupini in afinitete transportnih sistemov za posamezno zdravilno učinkovino. Vsi *in vitro* mehanizmi odpornosti se pogosto opazijo v kliničnih izolatih. Na občutljivost za ciprofloksacin lahko vplivajo mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo druge antibiotike, npr. permeacijske pregrade (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in mehanizmi membranske črpalke.

Opisana je plazmidno posredovana odpornost, kodirana z geni qnr.

Spekter protibakterijskega delovanja:

Mejni vrednosti, ki ločita občutljive seve od srednje občutljivih in srednje občutljive od odpornih (rezistentnih):

Priporočila EUCAST

Mikroorganizmi	Občutljiva	Odporna
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0.03 mg/L	R > 0.06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0.03 mg/L	R > 0.06 mg/L
Non-species-related breakpoints*	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L

1 *Staphylococcus* spp. – mejne vrednosti za ciprofloksacin so povezane z visokoodmernim zdravljenjem.

\* Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto. Uporabljati ju je treba le za vrste, za katere ni za vrsto specifičnih mejnih vrednosti, in ne za vrste, za katere preskušanje občutljivosti ni priporočljivo.

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Glede na potrebe je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb.

Razvrstitev relevantnih vrst glede na občutljivost za ciprofloksacin (za vrsto *S Streptococcus* glejte poglavje 4.4)

<b>NA SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE</b>
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp. *
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)



*Chlamydia pneumoniae* (\$)

*Mycoplasma hominis* (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

**VRSTE, PRI KATERIH JE LAHKO PROBLEM PRIDOBLENA  
ODPORNOST**

Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus* spp. \*(2)

Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>

*Burkholderia cepacia*<sup>+</sup> \*

*Campylobacter* spp.<sup>+</sup> \*

*Citrobacter freundii*\*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae* \*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Morganella morganii*\*

*Neisseria gonorrhoeae*\*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*\*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*\*

<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acne</i>
<b>INHERENTNO ODPORNI ORGANIZMI</b>
<u>Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enteroccus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u>
Razen kot je naštetu zgoraj
<u>Drugi mikroorganizmi</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealitycum</i>

\* Klinična učinkovitost je dokazana za občutljive izolate pri odobrenih kliničnih indikacijah.

+ Delež odpornosti  $\geq 50\%$  v eni ali več državah EU

(\$): Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti

(1): Opravljene so bile študije okužb eksperimentalnih živali z vdihanjem spor *Bacillus anthracis*. Pokazale so, da uvedba antibiotika zgodaj po izpostavljenosti prepreči pojav bolezni, če je zdravljenje usmerjeno v zmanjšanje števila spor v telesu pod infektivni odmerek. Priporočana uporaba pri človeku temelji predvsem na podatkih o občutljivosti *in vitro* ter na živalskih eksperimentalnih podatkih, skupaj z omejenimi podatki pri človeku. Pri odraslih velja dvomesečno zdravljenje s peroralnim ciprofloksacinom v odmerku 500 mg dvakrat na dan kot učinkovito za preprečitev okužbe z antraksom pri človeku. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne strokovno usklajene dokumente o zdravljenju antraksa.

(2): Proti meticilinu odporni *S. aureus* ima zelo pogosto izraženo soodpornost proti fluorokinolonom. Delež odpornosti proti meticilinu je med vsemi stafilokoknimi vrstami približno 20 do 50 % in je po navadi večji pri bolnišničnih izolatih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija:

Po intravenskem infundiranju ciprofloksacina je povprečna največja koncentracija v serumu dosežena na koncu infundiranja. Farmakokinetika ciprofloksacina je bila v razponu odmerkov do 400 mg intravensko linearna.

Primerjava farmakokinetičnih parametrov pri shemi intravenske uporabe dvakrat na dan in trikrat na dan ni pokazala znakov kopičenja ciprofloksacina in njegovih presnovkov.

60-minutna intravenska infuzija 200 mg ciprofloksacina ali peroralna uporaba 250 mg ciprofloksacina, oboje na 12 ur, je povzročila enakovredno površino pod krivuljo serumske koncentracije po času (AUC).

Glede AUC je bila 60-minutna intravenska infuzija 400 mg ciprofloksacina na 12 ur bioekvivalentna peroralnemu odmerku 500 mg na 12 ur.

Z intravenskim odmerkom 400 mg, apliciranim v 60 minutah na vsakih 12 ur, je bila dosežena podobna  $C_{max}$ , kot so jo ugotovili s peroralnim odmerkom 750 mg.

Glede AUC je bila 60-minutna infuzija 400 mg ciprofloksacina na 8 ur enakovredna shemi s 750 mg peroralno na 12 ur.

### Porazdelitev:

Vezava ciprofloksacina na beljakovine je majhna (20-30 %). Ciprofloksacin je v plazmi prisoten predvsem v neionizirani obliki in ima v stanju dinamičnega ravnovesja velik volumen porazdelitve 2-3 l/kg telesne mase. Ciprofloksacin doseže veliko koncentracijo v različnih tkivih, npr. v pljučih (epitelijska tekočina, alveolarni makrofagi, biopsijsko tkivo), sinusih, vnetnih spremembah (tekočini kantaridnih mehurjev) in v urogenitalnem traktu (urin, prostata, endometrij), kjer koncentracija preseže koncentracijo v plazmi.

### Biotransformacija

Zabeležene so bile majhne koncentracije štirih presnovkov, identificiranih kot dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) in formilciprofloksacin (M4). Presnovki *in vitro* delujejo antimikrobno, vendar manj kot matična spojina.

Ciprofloksacin zmerno zavira izoencim CYP 450 1A2.

### Izločanje:

Ciprofloksacin se v veliki meri izloči nespremenjen skozi ledvice in, v manjši meri, v blatu.

Izločanje ciprofloksacina (% odmerka)		
	Intravenska uporaba	
	Urin	Blato

Ciprofloksacin	61,5	15,2
Presnovki (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9.5	2.6

Ledvični očistek je med 180 in 300 ml/kg/uro, skupni telesni očistek pa med 480 in 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin je podvržen glomerularni filtraciji in tubularni sekreciji. Zelo okvarjeno delovanje ledvic podaljša razpolovni čas ciprofloksacina na čas do 12 ur.

Neledvični očistek ciprofloksacina je predvsem posledica aktivne transintestinalne sekrecije in presnove. 1 % odmerka se izloči po biliarni poti. Ciprofloksacin doseže veliko koncentracijo v žolču.

#### Pediatrični bolniki

Farmakokinetični podatki pri pediatričnih bolnikih so omejeni.

V študiji pri otrocih C<sub>max</sub> in AUC nista bili odvisni od starosti (nad enim letom starosti). Po večkratnem odmerjanju (10 mg/kg trikrat na dan) niso zabeležili opaznega povečanja C<sub>max</sub> in AUC.

Po enournem intravenskem infundiranju 10 mg/kg 10 otrokom s hudo sepso je bila C<sub>max</sub> pri otrocih, mlajših od 1 leta, 6,1 mg/l (razpon: 4,6-8,3 mg/l) in pri otrocih od 1 do 5 let 7,2 mg/l (razpon: 4,7-11,8 mg/l). Vrednosti AUC v teh dveh starostnih skupinah sta bili 17,4 mg\*h/l (razpon: 11,8-32,0 mg\*h/l) in 16,5 mg\*h/l (razpon: 11,0-23,8 mg\*h/l).

Te vrednosti so znotraj razpona, opisanega s terapevtskimi odmerki pri odraslih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri pediatričnih bolnikih z različnimi okužbami je predvideni povprečni razpolovni čas pri otrocih približno 4 do 5 ur, biološka uporabnost peroralne suspenzije pa je od 50 do 80 %.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnega odmerka, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Tako kot številni drugi kinoloni je tudi ciprofloksacin pri živalih fototoksičen pri klinično relevantni izpostavljenosti. Podatki o fotomutagenosti/fotokancerogenosti iz poskusov s ciprofloksacinom *in vitro* in na živalih kažejo šibek fotomutagen oz. fototumorigen učinek. Ta učinek je primerljiv učinku drugih zaviralcev giraze.

Sklepno prenašanje:

Tako kot drugi zaviralci giraze tudi ciprofloksacin pri nezrelih živalih okvari velike nosilne sklepe. Obseg okvare hrustanca se razlikuje glede na starost, živalsko vrsto in odmere. Okvaro je mogoče zmanjšati z razbremenitvijo sklepov. Študije zrelih živali (podgana, pes) niso pokazale znakov okvar hrustanca. V študiji na mladih psih beaglih je ciprofloksacin po 2-tedenski uporabi terapevtskih odmerkov povzročil hude sklepne spremembe, ki so bile opazne še po 5 mesecih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mlečna kislina  
natrijev klorid  
klorovodikova kislina za uravnavanje pH  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Raztopino za infundiranje je treba vedno dati ločeno, razen če je bilo dokazano, da je kompatibilna z drugimi raztopinami /zdravili. Vidni znaki nekompatibilnosti so oborina, motnost in sprememba barve.

Do nekompatibilnosti pride z vsemi raztopinami za infundiranje/zdravili, ki so fizikalno ali kemijsko nestabilne(a) pri pH vrednosti raztopine (npr. penicilini, raztopine heparina), predvsem v kombinaciji z raztopinami, prilagojenimi na alkalno pH vrednost (pH vrednost raztopine ciprofloksacina je 3,9 do 4.5).

### **6.3 Rok uporabnosti**

Steklene vial/steklenice: 3 leta  
Ne-PVC vrečke: 2 leti

Po prvem odprtju:  
Enoodmerni vsebnik. Uporabite takoj po prvem odprtju.

Po redčenju:  
Zdravilo uporabite v 42 urah, če je razredčeno s tekočinami za apliciranje.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne shranjujte hladilniku ali zamrzujte.  
Vialo/steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.  
Vrečko shranjujte v zunanji ovojni vrečki za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Brezbarvne steklenice iz prozornega stekla tipa II, silikonizirane na notranji strani, s silikoniziranim sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom, ki vsebujejo 50 ml, 100 ml ali 200 ml zdravila Ciprofloksacin Baxter 2 mg/ml raztopina za infundiranje.

Velikost pakiranja: 1 viala/steklenica v kartonski škatli.

Ne-PVC vrečke, ki vsebujejo 50 ml, 100 ml ali 200 ml zdravila Ciprofloksacin Baxter 2 mg/ml raztopina za infundiranje, pakirane v zunanji ovojni vrečki.

Velikosti pakiranj: 1 ne-PVC vrečka v ovojni vrečki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ciprofloksacin 2 mg/ml raztopina za infundiranje je kompatibilna z Ringerjevo raztopino, 0,9% raztopino natrijevega klorida, raztopino 5% in 10% glukoze, raztopino 0,9% raztopine natrijevega klorida in 5% glukoze ter 10 % raztopino fruktoze.

Ker je raztopina za infundiranje občutljiva na svetlobo, je treba steklenico z raztopino za infundiranje vzeti iz škatle tik pred uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

Infundiranje je lažje, če se zamašek predre v sredini. Njegovo predrtje bližje roba lahko poškoduje zamašek.

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542 CE Utrecht,  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00383/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.06.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 11.12.2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.7.2019