

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciprofloksacin Lek 200 mg/100 ml raztopina za infundiranje
Ciprofloksacin Lek 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 100 ml raztopine za infundiranje vsebuje 200 mg ciprofloksacina (v obliki klorida monohidrata).

Ena viala z 200 ml raztopine za infundiranje vsebuje 400 mg ciprofloksacina (v obliki klorida monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 viala 100 ml raztopine za infundiranje vsebuje največ 17,65 mmol (406 mg) natrija.

1 viala 200 ml raztopine za infundiranje vsebuje največ 35,03 mmol (805,7 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Viale vsebujejo bistro, brezbarvno do rahlo zeleno-rumeno raztopino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprofloksacin Lek raztopina za infundiranje je namenjeno za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pred začetkom zdravljenja s ciprofloksacinom je treba pozorno preučiti razpoložljive podatke o odpornosti na ciprofloksacin.

Odrasli:

- Okužbe spodnjih dihalnih poti, ki jih povzročijo gram-negativne bakterije
 - poslabšanje kronične obstruktivne bolezni pljuč,
 - bronho-pulmonarne okužbe pri cistični fibrozi ali bronhiektazije,
 - pljučnica.
- Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa (supurativni otitis media).
- Akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa, zlasti če so ga povzročile gram-negativne bakterije.
- Nezapleteni akutni cistitis.
- Akutni pielonefritis.
- Zapletene okužbe sečil.
- Okužbe spolnih organov.
 - epididimo-orhitis, vključno z okužbami, ki jih je povzročila občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*.
 - Medenična vnetna bolezen, vključno z okužbami, ki jih je povzročila občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*.

- Okužbe gastro-intestinalnega trakta (na primer potovalna driska).
- Intra-abdominalne okužbe.
- Okužbe kože in mehkih tkiv, ki so jih povzročile gram-negativne bakterije.
- Maligno vnetje zunanega ušesa.
- Okužbe kosti in sklepov.
- Inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po vdihu povzročitelja).

Zdravilo Ciprofloksacin Lek se lahko uporablja tudi pri zdravljenju nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo.

Zdravilo Ciprofloksacin Lek se lahko za poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni in nezapletenga akutnega cistitisa uporablja samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okuž, ni primerna.

Otroci in mladostniki:

- Bronho-pulmonarne okužbe, ki jih povzroči *Pseudomonas aeruginosa* pri bolnikih s cistično fibrozo.
- Zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis.
- Inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po vdihu povzročitelja).

Zdravilo Ciprofloksacin Lek se lahko uporablja za zdravljenje resnih okužb tudi pri otrocih in mladostnikih, če zdravnik presodi, da je to potrebno.

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

Upoštevati je treba uradna priporočila o primerni uporabi protimikrobnih sredstev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je odvisen od stopnje in vrste okužbe, občutljivosti povzročitelja(ev) na ciprofloksacin, delovanja ledvic ter pri otrocih in mladostnikih od telesne mase.

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

Po začetku intravenskega zdravljenja lahko nadaljujemo s peroralnim zdravljenjem s tabletami ali suspenzijo, če zdravnik presodi, da je to klinično indicirano. Priporočljivo je, da se po začetku IV zdravljenja čim prej nadaljuje s peroralnim dajanjem zdravila.

V primerih hudih okužb ali če bolnik ne more zaužiti tablet (npr. bolniki na parenteralni prehrani) je priporočljivo nadaljevati z intravensko uporabo ciprofloksacina, dokler ni možen prehod na peroralen način dajanja zdravila.

Za zdravljenje okužb, ki jih povzročijo nekatere bakterije (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* or *Staphylococci*), so morda potrebni večji odmerki ciprofloksacina ter sočasno zdravljenje z drugimi ustreznimi zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij.

Pri zdravljenju nekaterih okužb (npr. medenične vnetne bolezni, intraabdominalnih okužb, okužb pri nevtropeničnih bolnikih ter okužb kosti in sklepov) je morda potrebno sočasno zdravljenje z drugimi ustreznimi zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij, odvisno od udeleženih patogenih mikroorganizmov.

Odrasli

Indikacije	Dnevni odmerek v mg	Skupno trajanje zdravljenja
------------	---------------------	-----------------------------

			(tudi peroralno zdravljenje takoj, ko je možno)
Okužbe spodnjih dihalnih poti		400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	7 do 14 dni
Okužbe zgornjih dihalnih poti	Akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	7 do 14 dni
	Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	7 do 14 dni
	Maligno vnetje zunanega ušesa	400 mg trikrat dnevno	28 dni do 3 mesece
Okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)	Zapleteni in nezapleteni pielonefritis	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	7 do 21 dni, v posebnih primerih (npr. pri abscesih) lahko tudi dlje kot 21 dni
	Prostatitis	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	2 do 4 tedne (akutna oblika)
Okužbe spolnih organov	Epididimo-orhitis in vnetna medenična bolezen	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	najmanj 14 dni
Okužbe prebavil in intra-abdominalne okužbe	Driska, ki jo povzročijo bakterijski patogeni, vključno z <i>Shigella</i> spp. razen <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1, ter empirično zdravljenje hude potovalne driske	400 mg dvakrat dnevno	1 dan
	Driska, ki jo povzroča <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1	400 mg dvakrat dnevno	5 dni
	Driska, ki jo povzroči <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dvakrat dnevno	3 dni
	Tifoidna mrzlica	400 mg dvakrat dnevno	7 dni
	Intra-abdominalne okužbe, ki jih povzročajo gram-negativne bakterije	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	5 do 14 dni
Okužbe kože in mehkih tkiv		400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	7 do 14 dni

Okužbe kosti in sklepov	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	največ 3 mesece
Bolniki z nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo; Ciprofloksacin se daje sočasno z ustreznim(i) zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij v skladu z veljavnimi smernicami.	400 mg dvakrat dnevno do 400 mg trikrat dnevno	Z zdravljenjem je treba nadaljevati ves čas trajanja nevtropenije
Preprečevanje okužbe z vraničnim prisadom po vdihu povzročitelja ter zdravljenje oseb, pri katerih je potrebno parenteralno zdravljenje. Zdravljenje se mora začeti čim prej po dozdevni ali dokazani izpostavljenosti povzročitelju.	400 mg dvakrat dnevno	60 dni od potrjene izpostavljenosti povzročitelju <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrična populacija

Indikacije	Dnevni odmerek v mg	Skupno trajanje zdravljenja (tudi peroralno zdravljenje takoj, ko je možno)
Cistična fibroza	10 mg/kg telesne mase trikrat dnevno, največji enkratni dovoljeni odmerek je 400 mg.	10 do 14 dni
Zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis	6 mg/kg telesne mase trikrat dnevno do 10 mg/kg telesne mase trikrat dnevno, največji enkratni dovoljeni odmerek je 400 mg.	10 do 21 dni
Preprečevanje okužbe z vraničnim prisadom po vdihu povzročitelja ter zdravljenje oseb, pri katerih je potrebno parenteralno zdravljenje. Zdravljenje se mora začeti čim prej po dozdevni ali dokazani izpostavljenosti povzročitelju.	10 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno do 15 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno, največji enkratni dovoljeni odmerek je 400 mg.	60 dni od potrjene izpostavljenosti povzročitelju <i>Bacillus anthracis</i>
Druge hude okužbe	10 mg/kg telesne teže trikrat dnevno, največji enkratni dovoljeni odmerek je 400 mg.	Odvisno od vrste okužbe

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom je treba odmerek zdravila prilagoditi glede na stopnjo bolezni in očistek kreatinina.

Bolniki z okvaro jetrne ali ledvične funkcije

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki za bolnike z okvarjeno ledvično funkcijo:

Kreatininski očistek [ml/min/1,73 m ²]	Serumski kreatinin [μmol/l]	Peroralni odmerek [mg]
> 60	< 124	Glejte običajen odmerek.

30-60	124 do 168	200-400 mg vsakih 12 h
< 30	> 169	200-400 mg vsakih 24 h
Bolniki na hemodializi	> 169	200-400 mg vsakih 24 h (po dializi)
Bolniki na peritonealni dializi	> 169	200-400 mg vsakih 24 h

Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Odmerjanja pri otrocih z okvarjeno ledvično in/ali jetrno funkcijo niso preučevali.

Način uporabe

Zdravilo Ciprofloksacin Lek je treba pred aplikacijo vizualno pregledati. Motne raztopine se ne sme uporabiti.

Zdravilo Ciprofloksacin Lek se infudira intravensko. Pri otrocih traja infundiranje zdravila 60 minut.

Pri odraslih traja infundiranje 400-miligramskega odmerka zdravila Ciprofloksacin Lek 60 minut, infundiranje 200-miligramskega odmerka pa 30 minut. Počasno infundiranje v veliko veno zmanjša občutek nelagodja pri bolniku ter zmanjša tveganje za reakcije na mestu aplikacije.

Raztopine za infundiranje je mogoče infundirati neposredno, ali po tem, ko se jim doda katera od kompatibilnih raztopin (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, za druge kinolone ali katero koli pomožno snov zdravila navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasno zdravljenje s ciprofloksacinom in tizanidinom (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, ko ni drugih možnosti zdravljenja, in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, 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 učinkov, 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.

Hude in mešane okužbe z gram-pozitivnimi in anaerobnimi patogeni

Monoterapija s ciprofloksacinom ni primerna za zdravljenje hudih okužb in okužb, za katere predvidevamo, da so jih povzročili gram-pozitivni ali anaerobni patogeni. V takih primerih je treba zdravljenje s ciprofloksacinom dopolniti z drugimi ustreznimi zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij.

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

Zaradi nezadostne učinkovitosti ciprofloksacin ni priporočljiv za zdravljenje streptokoknih okužb.

Okužbe spolnih organov

Epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroči izolat na fluorokinolon odporne bakterije *Neisseria gonorrhoeae*.

Pri epididimo-orhitisu in medenični vnetni bolezni je sočasno s ciprofloksacinom treba uporabiti še drugo ustrezno zdravilo za zdravljenje bakterijskih infekcij (npr. cefalosporin), razen če kot povzročitelja ne izključimo na ciprofloksacin odporne *Neisseria gonorrhoeae*. Če po treh dneh zdravljenja ne pride do kliničnega izboljšanja, je treba razmisliti o izbiri druge terapije.

Okužbe sečil

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

Intra-abdominalne okužbe

Podatkov o učinkovitosti ciprofloksacina pri zdravljenju pooperativnih intra-abdominalnih okužb je malo.

Potovalna driska

Pri odločanju za zdravljenje s ciprofloksacinom je treba upoštevati podatke o odpornosti zadevnih patogenov na ciprofloksacin v državah, ki jih je bolnik obiskal.

Okužbe kosti in sklepov

Ciprofloksacin moramo uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje bakterijskih infekcij, glede na rezultate mikrobioloških preiskav.

Inhalacijski vranični prisad (po izpostavitvi)

Uporaba pri ljudeh temelji na podatkih o dovzetnosti *in vitro* ter na kombinaciji podatkov iz raziskav na živalih in omejenih podatkov pridobljenih na ljudeh. Lečeči zdravnik mora pri zdravljenju vraničnega prisada upoštevati veljavne nacionalne in/ali mednarodne smernice.

Pediatrična populacija

Pri uporabi ciprofloksacina za zdravljenje otrok in mladostnikov je treba upoštevati obstoječe uradne smernice.

Zdravljenje s ciprofloksacinom sme začeti samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze in/ali hudih okužb pri otrocih in mladostnikih.

Ugotovili so, da pri nedoraslih živalih ciprofloksacin povzroča artropatijo na sklepih, ki nosijo težo.

Podatki o varnosti uporabe, pridobljeni v dvojno slepi študiji uporabe ciprofloksacina pri otrocih (ciprofloksacin: n = 335, povprečna starost = 6,3 let; primerjalna zdravila: n = 349, povprečna starost = 6,2 let; starostno območje = 1 do 17 let) so pokazali pogostnost pojavljanja artropatij, ki naj bi bile domnevno povezane z zdravilom (ki so se razlikovale od kliničnih znakov in simptomov, povezanih s sklepi) na dan +42 v obsegu 7,2 % oziroma 4,6 %. Pogostnost pojavljanja z zdravilom povezanih artropatij po enoletnem spremljanju pa je bila 9,0 % oziroma 5,7 %. Povečanje števila artropatij, domnevno povezanih z zdravilom, se s časom med skupinama ni statistično značilno razlikovalo.

Zdravljenje se sme začeti le po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja, zaradi možnih neželenih učinkov, povezanih s sklepi in/ali okoliškim tkivom (glejte poglavje 4.8).

Okužbe dihal pri cistični fibrozi

V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki, stari 5-17 let. Izkušnje z zdravljenjem otrok, starih od 1 do 5 let, so bolj omejene.

Zapletene okužbe sečil in pielonefritis

O uporabi ciprofloksacina za zdravljenje okužb sečil je treba razmisliti, kadar ni mogoče uporabiti drugih načinov zdravljenja. Odločitev mora temeljiti na podlagi rezultatov mikrobioloških testov. 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 skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji zdravljenja v primerih, ko ni mogoče uporabiti drugih vrst zdravljenja, ali po neuspešnem zdravljenju s klasično terapijo ali kadar rezultati mikrobioloških testov upravičujejo uporabo ciprofloksacina.

Uporabe ciprofloksacina za druge specifične hude okužbe, ki niso navedene zgoraj, v kliničnih preskušanjih niso ovrednotili, klinične izkušnje so omejene. Zato se pri zdravljenju bolnikov s tovrstnimi okužbami priporoča previdnost.

Preobčutljivost

Že po enkratnem odmerku (glejte poglavje 4.8) lahko pride do življenje ogrožajoče preobčutljivostne in alergijske reakcije, vključno z anafilakso in anafilaktoidnimi reakcijami. Če se pojavi takšna reakcija, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom ustaviti in ustrezno ukrepati.

Mišice in kosti

Ciprofloksacina se na splošno ne sme uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi bolezen/okvaro kit, povezano z zdravljenjem s kinoloni. Kljub temu se lahko v zelo redkih primerih, po prepoznavi povzročitelja z mikrobiološkimi testi ter ovrednotenju razmerja tveganje/korist, tem bolnikom predpiše ciprofloksacin za zdravljenje nekaterih hudih okužb, zlasti v primeru neuspešnega zdravljenja s klasično terapijo ali v primeru pojava bakterijske odpornosti, ko mikrobiološki rezultati lahko upravičijo uporabo ciprofloksacina.

Tendinitis in ruptura kite

Tendinitis in ruptura kite (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njiju pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo kite je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi in pri tistih, 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 prenehati 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 uporabljati previdno pri bolnikih z miastenijo gravis, ker lahko pride do poslabšanja simptomov (glejte poglavje 4.8).

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali opazite kakršno koli drugo spremembo na očeh, je potreben takojšnji posvet s specialistom za oči.

Fotosenzitivnost

Študije so pokazale, da lahko ciprofloksacin povzroči fotosenzibilne reakcije. Bolnike, ki jemljejo ciprofloksacin, je treba opozoriti, naj se med zdravljenjem izogibajo močnemu soncu ali izpostavljanju umetni UV svetlobi (glejte poglavje 4.8).

Osrednje živčevje

Znano je, da kinoloni sprožijo krče ali znižajo prag za krče. Poročali so o primerih epileptičnega statusa. Ciprofloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja, ki so lahko nagnjeni k pojavu krčev. Če se pojavijo krči, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom ustaviti (glejte poglavje 4.8). Že po prvem odmerku ciprofloksacina se lahko pojavijo psihiatrične reakcije. V redkih primerih lahko depresija ali psihoza napredujeta v samomorilno vedenje/misli ali poskuse in izvedbo samomora. V takih primerih je treba zdravljenje s ciprofloksacinom ustaviti.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o primerih 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, npr. bolečina, žarenje, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Srčne bolezni

Fluorokinolone, vključno s ciprofloksacinom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za pojav podaljšanja intervala QT, kot so na primer:

- prirojeno podaljšanje intervala QT
- sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki)
- nezdravljeno neravnovesje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- bolezni srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)

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

Aortna anevrizma in disekcija ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po vnosu fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerjev sindrom, Behcetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
 - za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. vaskularne bolezni, kot so Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
 - za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),
- se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.

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

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

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

Pojav hude in trdovratne driske med zdravljenjem ali po njem (tudi nekaj tednov po končanem zdravljenju) lahko nakazuje z antibiotiki povezan kolitis (življenjsko nevarno stanje z možnim smrtnim izidom), ki zahteva takojšnje zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V takšnih primerih je treba z zdravljenjem s ciprofloksacinom takoj prenehati in bolnika ustrezno zdraviti. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je v takih okoliščinah kontraindicirana.

Ledvice in sečila

Poročali so o kristaluriji, ki je povezana z uporabo ciprofloksacina (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki jemljejo ciprofloksacin morajo biti primerno hidrirani; izogibati se je treba preveliki alkalnosti seča.

Okvarjeno delovanje ledvic

Ker se ciprofloksacin v veliki meri nespremenjen izloča skozi ledvice, je treba bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerke prilagoditi, kot je opisano v poglavju 4.2, da preprečimo povečan pojav neželenih učinkov zaradi kopičenja ciprofloksacina.

Jetra, žolčnik in žolčevodi

Opisani so primeri jetrne nekroze in življenjsko nevarne jetrne odpovedi po uporabi ciprofloksacina (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava znakov in simptomov jetrne bolezni, kot so anoreksija, zlatenica, temen urin, srbečica ali občutljiv trebuh, je treba zdravljenje prekiniti.

Pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza

Pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza so pri zdravljenju s ciprofloksacinom poročali o hemolitičnih reakcijah, zato se je treba pri teh bolnikih uporabi ciprofloksacina izogibati, razen če možne koristi za bolnika prevladujejo nad možnim tveganjem. V takšnem primeru je treba skrbno spremljati morebiten pojav hemolize.

Odpornost

Med zdravljenjem s ciprofloksacinom ali po njem se lahko pojavi odpornost bakterij na ciprofloksacin, z znaki klinično opazne superinfekcije ali brez njih. Pri dolgotrajnem zdravljenju ter pri zdravljenju bolnišničnih okužb in/ali okužb, ki jih povzročajo vrste *Staphylococcus* in *Pseudomonas*, obstaja tveganje za izolacijo bakterij, odpornih na ciprofloksacin.

Citokrom P450

Ciprofloksacin zavira CYP1A2, kar lahko povzroči zvišanje serumskih koncentracij sočasno danih substanc, ki se presnavljajo s pomočjo tega encima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin,

ropinorol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana. Zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo omenjene substance in ciprofloksacin, skrbno nadzorovati glede pojava kliničnih znakov prevelikega odmerjanja; morda bo potrebno določanje serumskih koncentracij, na primer teofilina (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana.

Metotreksat

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

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zaradi *in vitro* aktivnosti ciprofloksacina proti *Mycobacterium tuberculosis* lahko v vzorcih bolnikov, ki jemljejo ciprofloksacin, pride do lažno negativnih rezultatov bakterioloških testov.

Reakcije na mestu aplikacije

Pri intravenski aplikaciji ciprofloksacina lahko pride do lokalnih reakcij na mestu infundiranja. Te reakcije so pogostejše, če traja infundiranje 30 minut ali manj. Pojavijo se lahko kot lokalne kožne reakcije, ki pa izginejo kmalu po končanem infundiranju. Naslednja intravenska aplikacija zdravila ni kontraindicirana, razen če se reakcije ponavljajo ali poslabšajo.

Obremenitev z natrijem

Pri bolnikih, ki morajo paziti na vnos natrija (bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, ledvično odpovedjo, nefrotskim sindromom, itd.), je treba upoštevati dodatno obremenitev z natrijem.

Ciprofloksacin Lek 200 mg/100 ml raztopina za infundiranje

To zdravilo vsebuje največ 17,65 mmol (406 mg) natrija na vialo, kar je enako 20,3 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

Zdravilo Ciprofloksacin Lek 200 mg/100 ml raztopina za infundiranje ima visoko vsebnost natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Ciprofloksacin Lek 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje

To zdravilo vsebuje največ 35,03 mmol (805,7 mg) natrija na vialo, kar je enako 40,3 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle.

Zdravilo Ciprofloksacin Lek 200 mg/100 ml raztopina za infundiranje ima visoko vsebnost natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na ciprofloksacin:

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Tako kot druge fluorokinone je treba tudi ciprofloksacin uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki) (glejte poglavje 4.4).

Probenecid

Probenecid vpliva na izločanje ciprofloksacina skozi ledvice. Sočasno jemanje probenecida in ciprofloksacina poveča serumsko koncentracijo ciprofloksacina.

Učinki ciprofloksacina na druga zdravila:

Tizanidin

Tizanidina ne smemo dajati hkrati s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji z zdravimi osebami so poročali o zvečanju serumske koncentracije tizanidina (7-kratno

zvečanje C_{max} , razpon: 4 do 21-kratno; 10-kratno zvečanje AUC, razpon: 6 do 24-kratno), kadar so ga preiskovanci prejeli hkrati s ciprofloksacinom. Zvišana serumska koncentracija tizanidina je povezana z okrepljenim hipotenzivnim in sedativnim učinkom.

Metotreksat

Ob sočasni uporabi ciprofloksacina lahko pride do inhibicije ledvičnega tubularnega transporta, kar vodi v dvig plazemskih koncentracij metotreksata in povečanega tveganja za nastanek toksičnih reakcij, povezanih z metotreksatom. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Teofilin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in teofilina lahko povzroči neželeni dvig serumskih koncentracij teofilina. To lahko povzroči s teofilinom povezane neželene učinke, ki pa so v redkih primerih lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Med kombiniranim zdravljenjem je treba pri bolnikih natančno spremljati serumske koncentracije teofilina in po potrebi zmanjšati njegov odmerek (glejte poglavje 4.4).

Drugi ksantinski derivati

Pri sočasni uporabi ciprofloksacina in kofeina ali pentoksifilina (oksipentifilin), so poročali o dvigu serumskih koncentracij teh ksantinskih derivatov.

Fenitoin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in fenitoina lahko povzroči zvišanje ali znižanje serumske koncentracije fenitoina zato se priporoča skrbno spremljanje vrednosti zdravila.

Ciklosporin

V posameznih primerih so pri sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo ciprofloksacin in ciklosporin, opazili prehodno zvečanje serumske koncentracije kreatinina, zato je treba pri teh bolnikih pogosto (dvakrat na teden) spremljati koncentracije kreatinina v serumu.

Antagonisti vitamina K

Sočasna uporaba ciprofloksacina in antagonistov vitamina K lahko zveča antikoagulacijske učinke. Tveganje je odvisno od prisotne okužbe, starosti in splošnega zdravstvenega stanja bolnika, zato je težko oceniti, kakšen je prispevek ciprofloksacina k podaljšanju protrombinskega časa, izraženega z mednarodno umerjenim razmerjem (INR - international normalised ratio). Med sočasnim zdravljenjem s ciprofloksacinom in antagonistom vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom, fenprokumonom ali fluindionom) je treba redno spremljati INR.

Duloksetin

V kliničnih raziskavah so ugotovili, da se zaradi sočasne uporabe duloksetina in močnih zaviralcev izoencima CYP450 1A2, npr. fluvoksamina, lahko zvečata AUC in C_{max} duloksetina. Čeprav kliničnih podatkov o možni interakciji s ciprofloksacinom ni, se med njuno sočasno uporabo lahko pričakuje podobne učinke (glejte poglavje 4.4).

Ropinirol

Klinična študija je pokazala, da sočasna uporaba ropinirola in ciprofloksacina, zmernega zaviralca izoencima CYP450 1A2, povzroči porast C_{max} in AUC ropinirola za 60 % oziroma 84 %. Med sočasnim dajanjem ciprofloksacina in takoj po njem je zato priporočljivo spremljati neželene učinke, povezane z ropinirolom ter po potrebi prilagoditi odmerek ropinirola (glejte poglavje 4.4).

Lidokain

Pri zdravih osebah je sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo lidokain, in ciprofloksacina, zmernega zaviralca izoencima CYP450 1A2, zmanjšala očistek intravensko uporabljenega

lidokaina za 22 odstotkov. Čeprav so osebe zdravljenje z lidokainom dobro prenašale, lahko pri sočasnem dajanju pride do interakcije s ciprofloksacinom, in s tem povezanih neželenih učinkov.

Klozapin

Po sočasni sedemdnevni uporabi 250-miligramskega odmerka ciprofloksacina in klozapina so se serumske koncentracije klozapina in N-desmetilklozapina zvišale za 29 % oziroma 31 %. Med sočasnim dajanjem ciprofloksacina in takoj po njem je zato priporočljivo klinično spremljanje bolnika ter prilagoditev odmerka klozapina, če je to potrebno (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil

Med sočasno uporabo 50 mg peroralnega odmerka sildenafil in 500 mg ciprofloksacina pri zdravih osebah sta se C_{max} in AUC sildenafil zvišali za približno dvakrat. Zato je pri predpisovanju ciprofloksacina sočasno s sildenafilom potrebna previdnost. Upoštevati je treba možna tveganja in pričakovane koristi.

Agomelatin

V kliničnih študijah je bilo prikazano, da fluvoksamin, močan zaviralec izoencima CYP450 1A2 znatno zavira presnovo agomelatina, kar se kaže z 60-kratnim povečanjem izpostavljenosti agomelatinu. Čeprav klinični podatki glede možnih interakcij s ciprofloksacinom, ki je zmeren zaviralec CYP450 1A2, niso na voljo, je možno podobne učinke pričakovati pri sočasni uporabi (glejte »Citokrom P450« v poglavju 4.4 »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

Zolpidem

Sočasna uporaba ciprofloksacina lahko poveča ravni zolpidema v krvi. Sočasna uporaba ni priporočena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Razpoložljivi podatki o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah ne kažejo malformacij ali fetoneonatalne toksičnosti. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

V raziskavah na živalih so pri neskotenih živalih in mladičih, ki so bili izpostavljeni kinolonom, opažali učinke na nerazvitem sklepnem hrustancu. Možnost poškodbe sklepnega hrustanca pri razvijajočem človeškem organizmu/zarodku se zato ne da zanesljivo izključiti (glejte poglavje 5.3).

Zaradi varnostnih ukrepov se je priporočljivo izogibati uporabi ciprofloksacina med nosečnostjo.

Dojenje

Ciprofloksacin se izloča v materino mleko. Zaradi nevarnosti okvare sklepov, doječe matere ne smejo jemati ciprofloksacina.

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev

Zaradi nevroloških učinkov, ki jih povzroča ciprofloksacin, se lahko zmanjšajo reakcijske sposobnosti voznika. Sposobnost vožnje ali upravljanja strojev je lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih poročajo najpogosteje, so navzea, driska, bruhanje, prehodno povečanje transaminaz, izpuščaji ter reakcije na mestu injiciranja in dajanja infuzije.

V kliničnih študijah in poročilih postmarketinških raziskav poročajo o naslednjih neželenih učinkih ciprofloksacina (peroralno, intravensko in zaporedno zdravljenje), ki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja. Pri analizi pogostnosti so upoštevani podatki tako peroralnega kot intravenskega dajanja ciprofloksacina.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivične superinfekcije			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		eozinofilija	levkopenija anemija nevtropenija levkocitoza trombocitopenija trombocitemija	hemolitična anemija agranulocitoza pancitopenija (smrtno nevarna) depresija kostnega mozga (smrtno nevarna)	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije alergijski edem/angioedem	anafilaktična reakcija anafilaktični šok (smrtno nevaren) (glejte poglavje 4.4) serumski boleznipodobna reakcija	
Bolezni endokrinega sistema					sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hiperglikemija hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)		hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)
Psihiatrične motnje*		psihomotorična hiperaktivnost/agitacija	zmedenost in dezorientacija anksioznost nočne more depresija (ki se lahko stopnjuje	psihotične reakcije (ki se lahko stopnjujejo v samomorilne težnje/misli ali	manija vključno z hipomanijo

			v samomorilne težnje/misli ali poskuse in izvedbo samomora) (glejte poglavje 4.4) halucinacije	poskuse in izvedbo samomora) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni živčevja*		glavobol omotičnost motnje spanja motnje okusa	parestezija in disestezija hipoestezija tremor konvulzije (vključno z epileptičnim statusom) (glejte poglavje 4.4) vrtoglavica	migrena motnje koordinacije negotova hoja motnje vonja intrakranialna hipertenzija in možganski psevdotumor	periferna nevropatija in polinevropatija (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni*			motnje vida (npr. diplopija)	motnje barvnega vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*			tinitus izguba sluha/ okvara sluha		
Srčne bolezni**			tahikardija		ventrikularna aritmija, <i>torsades de pointes</i> (o tem so poročali predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje EKG QT (glejte poglavje 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni**			vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalne ga prostora			dispneja (vključno z astmatičnim stanjem)		
Bolezni prebavil	navzeja driska	bruhanje bolečine v trebuhu in prebavilih dispepsija	z antibiotiki povezan kolitis (zelo redko smrtnim)	pankreatitis	

		flatulenca	izidom) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvečanje vrednosti transaminaz zvečanje vrednosti bilirubina	okvara jetrne funkcije holestazna zlatenica hepatitis	nekroza jetrnih celic (zelo redko napreduje v smrtno nevarno jetrno odpoved) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbečica koprivnica	fotosenzitivnostne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije multiformni eritem nodozni eritem Stevens-Johnsonov sindrom (lahko smrtno nevaren) toksična epidermalna nekroliza (lahko smrtno nevarna)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), z zdravili povzročena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi znaki (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsnem košu) artralgija	mialgija arthritis povečan mišični tonus in krči	mišična šibkost tendinitis pretrganje tetiv (zlasti Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4) poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni sečil		okvara ledvične funkcije	ledvična odpoved hematurija kristalurija (glejte poglavje 4.4) tubulointersticijski nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja (samo za	astenija zvišana telesna temperatura	edem znojenje (hiperhidroza)		

	intravensko aplikacijo)				
Preiskave		zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zvečanje vrednosti amilaze		zvečanje INR (pri bolnikih, zdravljenih z antagonistami vitamina K)

Naslednji neželeni učinki imajo večjo pogostnost pojavljanja v podskupinah bolnikov, ki prejemajo intravensko ali zaporedno (intravensko in nato peroralno) zdravljenje:

Pogosti	bruhanje, prehodno zvišanje vrednosti transaminaz, izpuščaji
Občasni	trombocitopenija, trombocitemija, zmedenost in dezorientacija, halucinacije, parestezija, disestezija, konvulzije, vrtoglavica, motnje vida, izguba sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prehodna okvara jeter, holestatska zlatenica, ledvična odpoved, edem
Redki	pancitopenija, depresija kostnega mozga, anafilaktični šok, psihotične reakcije, migrena, motnje vonja, okvare sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jeter, petehije, pretrganje tetiv

*V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, 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 učinkih 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).

** Pri bolnikih, ki so prejemali fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Incidenca zgoraj omenjene artropatije se nanaša na podatke, pridobljene iz raziskav na odraslih bolnikih. Pri otrocih sodi artropatija med pogoste neželene učinke (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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Obstajajo poročila, da je prekomerni odmerek (12 g) povzročil blage simptome toksičnosti. Pri akutnem prevelikem odmerjanju (16 g) pa so poročali o akutni ledvični odpovedi.

Simptomi prevelikega odmerjanja so omotica, tremor, glavobol, utrujenost, konvulzije, halucinacije, zmedenost, nelagodje v trebuhu, motnje ledvične in jetrne funkcije, kristalurija, hematurija.

Poročajo tudi o prehodni nefrotoksičnosti.

Razen izvajanja običajnih urgentnih ukrepov, kot sta na primer praznjenje želodca in uporaba medicinskega oglja, je priporočljivo nadzorovati ledvično funkcijo, vključno s pH in kislostjo urina, če je to potrebno za preprečitev kristalurije. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Teoretično je mogoče absorpcijo prevelikih odmerkov ciprofloksacina zmanjšati z dajanjem antacidov, ki vsebujejo magnezij ali kalcij.

Pri hemodializi ali peritonealni dializi se odstrani le manjša količina (< 10 %) ciprofloksacina.

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti pojava podaljšanja intervala QT je treba pri bolniku izvajati EKG nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Fluorokinoloni
Oznaka ATC: J01MA02

Mehanizem delovanja:

Kot zdravilo za zdravljenje bakterijskih infekcij iz skupine fluorokinolonov ciprofloksacin zavira oba bakterijska encima topoizomerazo II (DNK girazo) in topoizomerazo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNK.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika:

Učinkovitost je odvisna predvsem od razmerja med najvišjo serumsko koncentracijo (C_{max}) in najmanjšo inhibitorno koncentracijo (MIK) ciprofloksacina za bakterijski patogen in razmerja med površino pod krivuljo (AUC) ter MIK.

Mehanizem odpornosti:

Odpornost na ciprofloksacin *in vitro* je lahko pridobljena v postopnem procesu z mutacijami tarčnih mest tako v giraznem kompleksu DNK kot v topoizomerazi IV. Posledična stopnja navzkrižne odpornosti med ciprofloksacinom in drugimi fluorokinoloni je različna. Posamične mutacije ne povzročijo klinične odpornosti, večkratne mutacije pa navadno povzročijo klinično odpornost proti veliko ali vsem zdravilom v tem razredu.

Neprepustnost in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za aktivni prenos zdravilne učinkovine iz celice, vplivata na različno občutljivost mikroorganizmov za fluorokinolone, kar je odvisno od fizikalno-kemičnih lastnosti različnih zdravilnih učinkovin znotraj razreda in afinitete do transportnih sistemov vsake posamezne zdravilne učinkovine. Pri kliničnih izolatih so običajno opaženi vsi *in vitro* mehanizmi odpornosti.

Mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo druge antibiotike, na primer permeabilne bariere (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in mehanizmi aktivnega prenosa iz celice lahko vplivajo na občutljivost na ciprofloksacin.

Poročali so tudi o odpornosti, pridobljeni s plazmidi, ki imajo qnr gene.

Spekter protimikrobnega delovanja:

Mejne vrednosti ločijo občutljive vrste od zmerno občutljivih ter slednje od odpornih vrst:

Priporočila EUCAST

Mikroorganizmi	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0.5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0.5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> in <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> ⁴	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Mejne vrednosti za nespecifične vrste*	S ≤ 0.5 mg/l	R > 1 mg/l

¹ *Staphylococcus spp.* – mejne vrednosti se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki.

* Mejne vrednosti za nespecifične vrste so določili na podlagi farmakokinetičnih in farmakodinamičnih podatkov in so neodvisne od distribucije MIK-a za specifične vrste. Uporabljajo se samo za vrste, pri katerih mejne vrednosti niso bile določene in se ne uporabljajo za vrste, pri katerih se test občutljivosti ne priporoča.

Pogostnost pojavljanja pridobljene odpornosti se pri izbrani vrsti lahko razlikuje glede na zemljepisni položaj in čas, lokalni podatki glede odpornosti pa so zaželeni predvsem takrat, ko gre za zdravljenje hudih okužb. Kadar je lokalna pogostnost pojavljanja odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je potrebno pridobiti strokovni nasvet.

Razvrščanje izbranih vrst glede na občutljivost za ciprofloksacin (za vrsto *Streptococcus* glejte poglavje 4.4)

SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE**Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi**

Bacillus anthracis (1)

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.**

*Shigella spp.**

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaerobni mikroorganizmi

Mobiluncus

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

VRSTE, PRI KATERIH LAHKO PRIDOBljena ODPORNOST PREDSTAVLJA TEŽAVO

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp.* (2)

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

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**

Anaerobni mikroorganizmi

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

NARAVNO ODPORNI ORGANIZMI

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

razen mikroorganizmov navedenih zgoraj

Drugi mikroorganizmi

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Klinična učinkovitost je bila dokazana pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije

+ Stopnja odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več držav EU

(\$): Naravna zmerna občutljivost brez pridobljenega mehanizma odpornosti

(1): Opravljene so bile raziskave na živalih, izpostavljenih sporam bakterije vraničnega prisada *Bacillus anthracis*; rezultati so pokazali, da je uporaba antibiotika čim prej po izpostavitvi preprečila pojav bolezni, če je bil odmerek takšen, da je zmanjšal število spor v organizmu pod mejo, ki povzroča okužbo. Priporočena uporaba za ljudi temelji predvsem na podatkih o *in vitro* občutljivosti ter podatkih iz poskusov na živalih in omejenih podatkih pridobljenih pri ljudeh. Za preprečevanje okužbe z vraničnim prisadom

pri odraslih ljudeh velja za terapevtsko učinkovito dvomesečno zdravljenje s peroralnim odmerkom ciprofloksacina 500 mg bid. Pri zdravljenju vraničnega prisada mora lečeči zdravnik upoštevati veljavna nacionalna in/ali mednarodna priporočila.

(2): Na meticilin odporni *S. aureus* zelo pogosto izkazuje vzporedno odpornost na fluorokinolone. Stopnja odpornosti na meticilin je okrog 20 do 50 % med vsemi vrstami stafilokokov in je običajno višja pri nozokomialnih (bolnišničnih) izolatih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenski infuziji ciprofloksacina so bile srednje maksimalne serumske koncentracije dosežene ob koncu infundiranja. Farmakokinetika ciprofloksacina je pri intravenskih odmerkih do 400 mg linearna.

Primerjava farmakokinetičnih parametrov za intravensko odmerjanje zdravila dvakrat in trikrat na dan ni pokazala kopičenja ciprofloksacina in njegovih presnovkov.

Pri 60-minutnem infundiranju 200-miligranskega odmerka ciprofloksacina ali peroralni uporabi 250-miligranskega odmerka ciprofloksacina, v obeh primerih odmerjenih na 12 ur, so bile površine pod krivuljami serumskih koncentracij pri posameznih časih (AUC) enake.

60-minutno infundiranje 400-miligranskega odmerka ciprofloksacina vsakih 12 ur je glede na AUC bioekvivalentno dajanju 500-miligramskih peroralnih odmerkov vsakih 12 ur.

Pri 60-minutnem infundiranju 400-miligranskega odmerka ciprofloksacina vsakih 12 ur je vrednost C_{max} podobna kot pri 750-miligramskem peroralnem odmerku.

60-minutno infundiranje 400-miligranskega odmerka ciprofloksacina vsakih 8 ur je glede na AUC enakovredno dajanju 750-miligramskih peroralnih odmerkov na vsakih 12 ur.

Porazdelitev

Ciprofloksacin se slabo veže na proteine v plazmi (20–30 %). V plazmi je pretežno prisoten v neionizirani obliki in ima obsežen porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja, ki znaša 2–3 l/kg telesne mase. Ciprofloksacin dosega velike koncentracije v različnih telesnih tkivih in tekočinah kot na primer v pljučih (v epitelijski tekočini, alveolarnih makrofagih, biopsijskem tkivu), sinusih, vnetnih lezijah (prozorna tekočina) in v sečilih ter rodilih (urinu, prostati, endometriju), kjer skupna koncentracija presega plazemsko.

Biotransformacija

Našli so manjše koncentracije 4 presnovkov: desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) in formilciprofloksacin (M4). Presnovki kažejo *in vitro* protibakterijsko aktivnost, vendar v manjšem obsegu kot izvorna učinkovina.

Ciprofloksacin je zmeren inhibitor izoencimov CYP 450 1A2.

Izločanje

Ciprofloksacin se izloča v nespremenjeni obliki večinoma z urinom in v manjši meri z blatom.

Izločanje ciprofloksacina (izraženo v % odmerka), i.v. uporaba		
	Urin	Blato
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Presnovki (M1 - M4)	9,5	2,6

Ledvični očistek je med 180–300 ml/kg/h, celotni očistek pa med 480–600 ml/kg/h. Pri izločanju ciprofloksacina igrata vlogo tako glomerularna filtracija kot tubularna sekrecija. Pri hudi okvari ledvične funkcije se razpolovna doba ciprofloksacina podaljša na do 12 h.

Neledvični očistek ciprofloksacina je predvsem posledica njegovega aktivnega izločanja preko črevesja in presnove.

1 % odmerka se izloči z žolčem. Koncentracija ciprofloksacina v žolču je velika.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetični podatki za to skupino bolnikov so omejeni.

V študiji na otrocih C_{max} in AUC nista bila odvisna od starosti (pri starosti več kot eno leto). Po večkratnem odmerjanju (10 mg/kg trikrat na dan) niso opazili pomembnega zvečanja C_{max} in AUC.

Pri 10 otrocih s hudo sepso je znašal C_{max} po 1-urni intravenski infuziji odmerka 10 mg/kg pri otrocih, mlajših od enega leta, 6,1 mg/l (območje 4,6-8,3 mg/l), v primerjavi s 7,2 mg/l (območje 4,7-11,8 mg/l) pri otrocih, starih 1 do 5 let. Vrednosti AUC so bile 17,4 mg*h/l (območje 11,8-32,0 mg*h/l) in 16,5 mg*h/l (območje 11,0-23,8 mg*h/l) v enakih starostnih skupinah.

Te vrednosti so v okviru vrednosti, o katerih poročajo za odrasle osebe, ki prejemajo terapevtske odmerke zdravila. Na podlagi analize farmakokinetičnih podatkov pri pediatrični populaciji z različnimi okužbami je predvidena srednja razpolovna doba pri otrocih približno 4 do 5 ur, biološka razpoložljivost peroralne suspenzije pa se giblje v območju 50 do 80 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije toksičnosti enkratnih odmerkov, večkratnih odmerkov, reprodukcijske toksičnosti in kancerogenosti ne dajejo kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko sklepali o posebnih tveganjih za človeka. Tako kot številni drugi kinoloni je ciprofloksacin v klinično relevantnih stopnjah izpostavljanja fototoksičen za živali. Podatki o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti kažejo na šibko fotomutagenost ali fototumorogeni učinek ciprofloksacina *in vitro* ter v poskusih na živalih. Ta učinek je primerljiv z učinkom drugih zaviralcev giraze.

Vpliv na sklepe:

Kot ostali girazni inhibitorji lahko tudi ciprofloksacin pri mladih živalih v dobi rasti povzroči poškodbo velikih nosilnih sklepov. Obseg poškodbe hrustanca je odvisen od starosti, vrste in odmerka; poškodba se lahko zmanjša, če se sklepi razbremenijo. Študije narejene na odraslih živalih (podgane, psi) ne kažejo znakov poškodb hrustanca. V študiji narejeni na mladih psih pasme beagle je ciprofloksacin povzročil hude spremembe na sklepih po 2 tedenskem zdravljenju s terapevtskimi odmerki. Spremembe so bile še zmeraj prisotne po 5 mesecih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mlečna kislina,
natrijev klorid,
raztopina natrijevega hidroksida (40 %) za uravnavanje pH,
klorovodikova kislina (25 %) za uravnavanje pH,

voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena 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 npr.: oborina, motnost in sprememba barve.

Do nekompatibilnosti pride z vsemi raztopinami za infundiranje/zdravili, ki so fizikalno ali kemijsko nestabilne(a) pri pH vrednosti raztopin (npr. penicilini, raztopine heparina), predvsem v kombinaciji z raztopinami, prilagojenimi na alkalno pH vrednost (vrednost pH raztopin ciprofloksacina je 3,9 do 4,5).

6.3 Rok uporabnosti

Neodprtega vsebnika:

4 leta

Po odprtju:

Uporabiti takoj

Neuporabljeno raztopino za infundiranje je treba zavreči.

Iz mikrobiološkega vidika, je potrebno zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja, ki naj ne bi bili daljši od 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen, če je rekonstitucija/redčenje (itd.) potekalo pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viale shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Prozorne steklene viala, tipa II v skladu s Ph. Eur. z bromobutilnim gumijastim zamaškom prevlečenim z Omniflex-om, pakirane v škatle.

Ciprofloksacin 200 mg/100 ml raztopina za infundiranje

Pakiranje: 5x1 viala. Vsaka viala vsebuje 100 ml raztopine za infundiranje, ki vsebuje 200 mg ciprofloksacina.

Ciprofloksacin 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje

Pakiranje: 5x1 viala. Vsaka viala vsebuje 200 ml raztopine za infundiranje, ki vsebuje 400 mg ciprofloksacina.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je namenjeno enkratni uporabi; neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Ni posebnih zahtev za odlaganje.

Ciprofloksacin je kompatibilen z naslednjimi raztopinami:

- Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje,
- Ringerjeva raztopina za injiciranje ali raztopina Ringerjevega laktata za injiciranje in
- Dekstroza 50/100 mg/ml (5/10 %) raztopina za injiciranje.

Parenteralna zdravila je potrebno pred aplikacijo vizualno pregledati z namenom, da se preveri, če raztopina vsebuje vidne delce ali če je prišlo do spremembe barve raztopine. Uporabi se lahko samo bistra raztopina, ki ne vsebuje vidnih delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

(200 mg/100 ml): H/07/01927/001

(400 mg/200 ml): H/07/01927/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.08.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 29.07.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.01.2021