

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciprofloksacin Arrow 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 250 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Okrogla, bela, izbočena, filmsko obložena tableta. Na eni strani je odtisnjeno »CR zareza 250«, na drugi pa »><«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprofloksacin Arrow 250 mg filmsko obložene tablete se uporablja za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pred začetkom zdravljenja je potrebno posebno pozornost nameniti podatkom o odpornosti na ciprofloksacin.

Za pravilno uporabo antibakterijskih zdravil je potrebno upoštevati veljavne smernice.

Odrasli

- okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
 - eksacerbacije kronične obstruktivne pljučne bolezni
 - okužbe dihal pri cistični fibrozi ali bronhiektazijah
 - pljučnica
 - kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
 - akutna eksacerbacija kroničnega sinusitisa, zlasti če so njegovi povzročitelji po Gramu negativne bakterije
 - okužbe sečil
 - gonokokni uretritis in cervicitis
 - epididimo-orhitis, tudi če ga povzroča *Neisseria gonorrhoeae*
 - medenična vnetna bolezen, tudi če jo povzroča *Neisseria gonorrhoeae*
- Pri zgoraj navedenih genitalnih okužbah, ko je dokazano ali pa obstaja sum, da je povzročitelj *Neisseria gonorrhoeae*, je posebno pomembno, da se upošteva lokalne podatke o prevalenci odpornosti na ciprofloksacin. Občutljivost mora biti laboratorijsko potrjena.

- okužbe prebavil (npr. potovalna driska)
- intraabdominalne okužbe
- okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
- maligno vnetje zunanjega ušesa
- okužbe kosti in sklepov
- zdravljenje okužb pri bolnikih z nevtropenijo
- preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo
- preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča *Neisseria meningitidis*
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

Otroci in mladostniki

- bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi, ki jih povzroči *Pseudomonas aeruginosa*
- zapletene okužbe sečil in pielonefritis
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

Ciprofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje hudih okužb pri otrocih in mladostnikih, kadar se presodi, da je to potrebno.

Zdravljenje mora začeti 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

Odmerek je odvisen od vrste, stopnje 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. Za zdravljenje okužb, ki so jih povzročili *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ali *Staphylococci*, so lahko potrebni večji odmerki ciprofloksacina in sočasna uporaba drugih ustreznih antibakterijskih zdravil.

Pri zdravljenju nekaterih okužb (npr. medenične vnetne bolezni, intraabdominalnih okužb, okužb pri bolnikih z nevtropenijo in okužbah kosti in sklepov) je lahko potrebno sočasno zdravljenje z drugimi ustreznimi antibakterijskimi zdravili, odvisno od povzročitelja.

Odrasli

Indikacije		Dnevni odmerki (mg)	Skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
okužbe spodnjih dihal		500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
okužbe zgornjih dihal	akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
	kronično gnojno	500 mg do 750 mg	7 do 14 dni

	vnetje srednjega ušesa	dvakrat na dan	
	maligno vnetje zunanjega ušesa	750 mg dvakrat na dan	28 dni do 3 mesecev
okužbe sečil	nezapleten cistitis	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	3 dni
		Pri ženskah v premenopavzi se lahko uporabi 500 mg enkrat na dan	
	zapleten cistitis, nezapleten pielonefritis	500 mg dvakrat na dan	7 dni
	zapleten pielonefritis	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	najmanj 10 dni, v posebnih primerih je lahko podaljšano za več kot 21 dni (npr. absces)
	prostatitis	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	2 do 4 tednov (akutni) do 4 do 6 tednov (kronični)
okužbe spolovil	gonokokni uretritis in cervicitis	500 mg enkrat na dan	1 dan (enkratni odmerek)
	epididimo-orhitis in medenična vnetna bolezen	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	najmanj 14 dni
okužbe prebavil in intraabdominalne okužbe	driska, ki jo povzročajo bakterije, tudi iz vrste <i>Shigella</i> spp., ne pa <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1 in empirično zdravljenje hude potovalne driske	500 mg dvakrat na dan	1 dan
	driska, ki jo povzroča <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1	500 mg dvakrat na dan	5 dni
	driska, ki jo povzroča <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvakrat na dan	3 dni
	tifusna vročica	500 mg dvakrat na dan	7 dni
	intraabdominalne okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	5 do 14 dni
okužbe kože in mehkih tkiv	500mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni	
okužbe kosti in sklepov	500 mg do 250 mg dvakrat na dan	največ 3 mesece	
zdravljenje okužb ali preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo; ciprofloksacin je potrebno dati hkrati z ustreznim antibakterijskim zdravilom(i) v skladu z veljavnimi smernicami	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	zdravljenje je potrebno nadaljevati ves čas nevtropenije	

preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg enkrat na dan	1 dan (enkraten odmerek)
inhalacijski vranični prisad (zaščita in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju) pri osebah, ki se lahko zdravijo peroralno, če je to klinično primerno; zdravljenje je potrebno začeti takoj po domnevni ali potrjeni izpostavitvi povzročitelju.	500 mg dvakrat na dan	60 dni od potrjene izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>

Otroci in mladostniki

Indikacije	Dnevni odmerki (mg)	Skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; največ 750 mg na odmerek	10 do 14 dni
zapletene okužbe sečil in pielonefritis	10 mg/kg do 20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; največ 750 mg na odmerek	10 do 21 dni
inhalacijski vranični prisad (zaščita in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju) pri osebah, ki se lahko zdravijo peroralno, če je to klinično primerno; zdravljenje je potrebno začeti takoj po domnevni ali potrjeni izpostavitvi povzročitelju	10 mg/kg do 15 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; največ 500 mg na odmerek	60 dni po potrjeni izpostavitvi <i>Bacillus anthracis</i>
druge hude okužbe	20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; največ 750 mg na odmerek	odvisno od vrste okužbe

Starejši

Starejšim bolnikom je potrebno odmerek zdravila prilagoditi glede na resnost bolezni in očistek kreatinina.

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic:

očistek kreatinina [ml/min/ 1,73m²]	serumske vrednosti kreatinina [μmol/l]	peroralni odmerki [mg]
> 60	< 124	glej običajno odmerjanje
30 – 60	124 do 168	250 – 500 mg vsakih 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 h
bolniki na hemodializi	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 h (po dializi)
bolniki na peritonealni dializi	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 h

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerkov ni potrebno prilagajati.

Odmerjanja pri otrocih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter niso proučevali.

Način uporabe

Tablete se zaužije cele, z nekaj tekočine, ne glede na obroke hrane. Z jemanjem na prazen želodec se pospeši absorpcija zdravilne učinkovine. Tablet ciprofloksacin se ne sme jemati hkrati z mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (npr. s kalcijem obogaten pomarančni sok) (glejte poglavje 4.5).

V hudih primerih ali če bolnik ne more jemati tablet (npr. bolniki na enteralni prehrani), je priporočena uporaba intravenskih oblik ciprofloksacina, dokler ni možna uporaba peroralnih oblik ciprofloksacina.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge kinolone ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1)
- sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Ciprofloksacin ni primeren kot monoterapija za zdravljenje hudih okužb in okužb, ki jih povzročajo po Gramu pozitivni ali anaerobni patogeni. V teh primerih je treba sočasno s ciprofloksacinom uporabiti tudi druga ustrezna antibakterijska zdravila.

Okužbe, ki jih povzročajo streptokoki (tudi *Streptococcus pneumoniae*)

Zaradi nezadostne učinkovitosti se ciprofloksacin ne priporoča za zdravljenje streptokoknih okužb.

Okužbe spolovil

Epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroča za fluorokinolone odporna *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloksacin je potrebno sočasno dajati z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom, razen če se lahko izključi za ciprofloksacin odporno *Neisseria gonorrhoeae*. Če po treh dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je potrebno o zdravljenju ponovno razmisliti.

Intraabdominalne okužbe

Podatki o učinkovitosti ciprofloksacina pri zdravljenju intraabdominalnih okužb po kirurških posegih so omejeni.

Potovalna driska

Pri zdravljenju bolnikov s potovalno drisko je potrebno upoštevati podatke o odpornosti povzročiteljev na ciprofloksacin v državah, v katere so potovali.

Okužbe kosti in sklepov

Ciprofloksacin je potrebno uporabljati v kombinaciji z drugimi antibakterijskimi zdravili, odvisno od mikrobioloških izvidov.

Inhalacijski vranični prisad

Uporaba pri ljudeh je odvisna od *in-vitro* občutljivosti in podatkov pridobljenih iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkov pridobljenih pri ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada.

Otroci in mladostniki

Pomembno je, da se pri uporabi ciprofloksacin pri otrocih in mladostnikih upoštevajo veljavne smernice. Zdravljenje s ciprofloksacinom lahko začne le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze in/ali hudih okužb pri otrocih in mladostnikih.

Ciprofloksacin povzroča artropatijo v nosilnih sklepih nerazvitih živali. Podatki o varnosti iz randomizirane, dvojno slepe študije o uporabi ciprofloksacina pri otrocih (ciprofloksacin: n = 335, povprečna starost = 6,3 leta; primerjalno zdravilo: n = 349, povprečna starost = 6,2 leti, starost = 1 do 17 let) so pokazali, da se z zdravilom domnevno povezana artropatija (glede na klinične znake in simptome) pojavi do 42. dneva v 7,2 % oz. 4,6 %. Pri spremljanju bolnikov do enega leta se je z zdravilom domnevno povezana artropatija pojavila v 9 % oz. 5,7 %. Pogostnost pojava z zdravilom domnevno povezane artropatije čez čas v nobeni skupini ni bila statistično značilna. Zaradi možnih neželenih učinkov na sklepe in/ali sosednja tkiva, se zdravljenje lahko začne samo po skrbni oceni koristnosti zdravljenja in tveganja.

Okužbe dihal pri cistični fibrozi

V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki, v starosti od 5 do 17 let. Izkušnje pri otrocih, starih med 1 in 5 let, so bolj omejene, zato je pri njih potrebna posebna previdnost.

Zapletene okužbe sečil in pielonefritis

O možnosti zdravljenja okužb sečil s ciprofloksacinom je potrebno razmisliti kadar druga zdravljenja ne pridejo v poštev in na podlagi mikrobioloških izvidov.

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

Druge specifične hude okužbe

Za zdravljenje drugih hudih okužb je treba upoštevati veljavne smernice ali natančno oceniti razmerje med tveganjem in koristjo, ko druga zdravljenja ne pridejo v poštev ali ko je bilo običajno zdravljenje neuspešno in mikrobiološki izvidi opravičujejo uporabo ciprofloksacina.

Uporabo 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.

Preobčutljivostne reakcije

V nekaterih primerih se preobčutljivostne in alergijske reakcije, tudi anafilaksa in anafilaktoidne reakcije pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina (glejte poglavje 4.8) in so lahko življenjsko ogrožajoče. Če se pojavi taka reakcija, je potrebno zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti in ustrezno ukrepati.

Mišičnoskeletni sistem

Ciprofloksacin se praviloma ne sme uporabljati pri bolnikih z boleznimi/poškodbami kit v anamnezi, ki so bile povezane z zdravljenjem s kinoloni. V zelo redkih primerih, glede na mikrobiološke izvide o povzročiteljih in oceni tveganja in koristi, se lahko ciprofloksacin predpiše tudi tem bolnikom za zdravljenje posebno hudih okužb, predvsem če je bilo standardno zdravljenje neuspešno ali odpornost bakterije opravičuje uporabo ciprofloksacina.

Včasih se lahko po zdravljenju s ciprofloksacinom (v prvih 48 urah zdravljenja) pojavi tendinitis ali ruptura kite (predvsem Ahilove tetive), včasih obojestransko. Raztrganino kite (najpogosteje Ahilove tetive) so opazili večinoma pri starejših bolnikih in pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavijo znaki tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje), je potrebno prekiniti zdravljenje s ciprofloksacinom. Prizadeto okončina je potrebno razbremeniti.

Ciprofloksacin je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.8).

Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Bolnikom, ki jemljejo ciprofloksacin, je potrebno odsvetovati daljše izpostavljanje neposredni sončni svetlobi ali ultravijoličnemu sevanju med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8)

Osrednje živčevje

Znano je, da kinoloni povzročajo krče in znižujejo prag zanje. Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja, ki so nagnjeni h pojavljanju krčev je potrebno ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo krči, je potrebno zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti (glejte poglavje 4.8). Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina. V zelo redkih primerih lahko depresija ali psihoza napredujeta do samomorilskih nagnjenj. V takih primerih je potrebno zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti.

Pri bolnikih, ki so prejeli ciprofloksacin, so poročali o polinevropatiji (na osnovi nevroloških simptomov, npr. bolečina, žarenje, senzorične motnje ali mišična oslabeledost; bodisi posamezen simptom ali kombinacija simptomov). Zdravljenje s ciprofloksacinom je potrebno prekiniti pri bolnikih s simptomi nevropatije, ki vključuje bolečino, žarenje, ščemenje, odrevenelost in/ali oslabeledost; da bi preprečili nastanek ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Srčne bolezni

Pri uporabi fluorokinolonov, vključno s ciprofloksacinom, je potrebna previdnost pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT. Ti dejavniki so npr.:

- sindrom kongenitalno podaljšanega intervala QT
- sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki IA. in III. razreda, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki)
- neravnovesje elektrolitov, ki ni bilo izboljšano (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- bolezen srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)

Starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljivi za zdravila, ki podaljšajo interval QT. Zaradi tega je pri uporabi fluorokinolonov, vključno s ciprofloksacinom, potrebna previdnost, kadar se ga uporablja pri teh populacijah.

(Glejte poglavje 4.2 Starejši, poglavje 4.4, poglavje 4.8 in poglavje 4.9).

Prebavila

Če se med zdravljenjem s ciprofloksacinom ali po njem (tudi več tednov po koncu zdravljenja) pojavi huda in trdovratna driska, so ti simptomi lahko povezani s kolitisom, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov (življenjsko nevarno stanje z možnim smrtnim izidom), ki zahteva takojšnje zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V takih primerih je potrebno zdravljenje s ciprofloksacinom takoj prekiniti in pričeti z ustreznim zdravljenjem bolnika. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je 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 potrebno preveliki alkalnosti seča.

Hepatobiliarni sistem

Pri zdravljenju s ciprofloksacinom so poročali o primerih jetrne nekroze in življenjsko nevarne jetrne odpovedi (glejte poglavje 4.8). V primeru znakov ali simptomov jetrne bolezni (npr. anoreksija, zlatenica, temen seč, srbenje ali napet trebuh), je potrebno zdravljenje prekiniti.

Pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, ki so prejeli ciprofloksacin, so poročali o hemolitičnih reakcijah. V takih primerih se je potrebno izogibati zdravljenju s

ciprofloksacinom, razen če je korist zdravljenja večja od tveganja. Ob tem je potrebno spremljati možnost pojava hemolize.

Odpornost

Med ali po zdravljenju s ciprofloksacinom se lahko izolirajo bakterije odporne na ciprofloksacin, z ali brez klinično izražene superinfekcije. Tveganje je večje posebno med dolgotrajnim zdravljenjem, pri zdravljenju nozokomialnih okužb in/ali kadar so povzročitelji iz vrst *Staphylococcus* in *Pseudomonas*.

Citokrom P450

Ciprofloksacin zavira encimski sistem CYP1A2, kar lahko povzroči zvišanje serumskih koncentracij sočasno danih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo tega encima (npr. teofilin, klozapin, ropinirol, tizanidin). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana. Bolnike, ki jemljejo ta zdravila sočasno s ciprofloksacinom je potrebno skrbno nadzorovati glede pojava kliničnih znakov prevelikega odmerjanja in če je potrebno, določiti serumske koncentracije (npr. teofilina) (glejte poglavje 4.5).

Metotreksat

Sočasna uporaba ciprofloksacina in metotreksata se ne priporoča (glej poglavje 4.5).

Interakcije s testi

Pri bolnikih, ki jemljejo ciprofloksacin so lahko *in vitro* bakteriološki testi učinkovitosti ciprofloksacina proti *Mycobacterium tuberculosis* lažno negativni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na ciprofloksacin:

Tvorba kelatov

Pri hkratni uporabi ciprofloksacina (peroralno) in zdravil, ki vsebujejo večvalentne katione in mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, železo), polimerov, ki vežejo fosfat (npr. sevelamer), sukralfata ali antacidov in močno puferiranih zdravil (npr. tablete, ki vsebujejo didanozin), ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij, se zmanjša absorpcija ciprofloksacina. Ciprofloksacin je potrebno vzeti 1 do 2 uri pred uživanjem teh pripravkov ali vsaj 4 ure po njem. Omejitve ne velja za zdravila iz skupine zaviralcev receptorjev H₂.

Hrana in mlečni izdelki

Kalcij, ki je sestavni del običajnega obroka, ne vpliva pomembno na absorpcijo ciprofloksacina. Hkratni uporabi mlečnih izdelkov ali z minerali obogatenih pijač (npr. mleko, jogurt, s kalcijem obogaten pomarančni sok) in ciprofloksacina se je potrebno izogibati, ker se lahko zmanjša absorpcija ciprofloksacina.

Probenicid

Probenicid ovira izločanje ciprofloksacina skozi ledvice. Sočasna uporaba probenecida in ciprofloksacina zveča serumsko koncentracijo ciprofloksacina.

Vpliv ciprofloksacina na druga zdravila:

Tizanidin

Tizanidina se ne sme uporabljati sočasno s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji se je pri zdravih prostovoljcih, ki so sočasno s tizanidinom prejeli tudi ciprofloksacin, povečala serumska koncentracija tizanidina (povečanje C_{max}: 7-kratno, razpon: 4- do 21-kratno, zečanje AUC:

10-kratno, razpon: 6- do 24-kratno). Z zečanjem serumske koncentracije sta bila povezana izrazit hipotenzivni in sedativni učinek.

Metotreksat

Ledvično tubulno izločanje metotreksata je pri sočasni uporabi ciprofloksacina zavrtlo, zato se lahko zveča njegova plazemska koncentracija in tveganje za pojav z metotreksatom povezanih toksičnih reakcij. Sočasna uporaba se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Teofilin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in teofilina lahko povzroči neželjeno povečanje serumske koncentracije teofilina. To lahko povzroči neželene učinke, ki so v zelo redkih primerih lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Med sočasno uporabo teh dveh zdravil je zaželeno spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi zmanjšati njegov odmerek. (glejte poglavje 4.4).

Drugi derivati ksantina

Pri sočasni uporabi ciprofloksacina in kofeina ali pentoksifilina (okspentifilin) so poročali o povišanih serumskih koncentracijah teh ksantinskih derivatov.

Fenitoin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in fenitoina lahko povzroči povišanje ali znižanje serumskih ravni fenitoina zato se priporoča skrbno spremljanje ravni zdravila.

Peroralni antikoagulanti

Sočasna uporaba ciprofloksacina in varfarina lahko poveča antikoagulacijski učinek varfarina. V več primerih so poročali o povečanem antikoagulacijskem učinku pri bolnikih, ki so dobivali antibakterijska zdravila, predvsem fluorokinolone. Tveganje je odvisno od okužbe, starosti in splošnega stanja bolnikov, zato je v teh pogojih težko oceniti vpliv fluorokinolonov na spremembe INR (International Normalised Ratio). Med zdravljenjem in kmalu po sočasni uporabi ciprofloksacina in peroralnega antikoagulantja je zaželeno pogosteje določati vrednosti INR.

Ropinirol

V kliničnih študijah so ugotovili, da se zaradi sočasne uporabe ropinirola in ciprofloksacina, ki je srednje močni zaviralec izoencima CYP450 1A2, poveča C_{max} in AUC ropinirola za 60 % oz. 84 %. Priporoča se klinično spremljanje bolnika glede neželenih učinkov in ustrezna prilagoditev odmerkov ropinirola med zdravljenjem s ciprofloksacinom in kmalu po koncu zdravljenja s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.4).

Klozapin

Po sedemdnevni sočasni uporabi ciprofloksacina v odmerku 250 mg so se zvečale serumske koncentracije klozapina in N-desmetilklozapina za 29 % oz. 31 %. Priporoča se klinično spremljanje bolnika in ustrezna prilagoditev odmerkov klozapina med zdravljenjem in po koncu zdravljenju s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah, ki so na voljo, ne kažejo malformacij ali fetoneonatalne toksičnosti. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri mladih živalih in živalih, ki so bile izpostavljene kinolonom v obdobju pred kotitvijo, so opažali učinke na nerazvitem hrustancu, zato se možnosti poškodb sklepnega hrustanca pri nerazvitih organizmih/fetusih ne da zanesljivo izključiti (glejte poglavje 5.3).

Zaradi varnostnih ukrepov se je po možnosti potrebno izogibati uporabi ciprofloksacina med nosečnostjo.

Dojenje

Ciprofloksacin se izloča v materino mleko. Zaradi možnega tveganja za poškodbe sklepov se ciprofloksacina med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi nevroloških učinkov ciprofloksacin lahko vpliva na odzivne sposobnosti. Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Neželena učinka, o katerih so največkrat poročali, sta slabost in driska.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja z zdravilom Ciprofloksacin (peroralno, intravensko in sekvenčno zdravljenje) so razvrščeni po pogostnosti. Pri pogostnosti so upoštevani podatki o peroralni in intravenski uporabi 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivične okužbe	kolitis, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov zelo redko z možnim smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4)		
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			alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem	anafilaktična reakcija, anafilaktični šok (smrtno nevaren) (glejte poglavje 4.4), reakcija, podobna serumski bolezni	

Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	hiperglikemija		
Psihiatrične motnje		psihomotorična hiperaktivnost/ agitacija	zmedenost in dezorientiranost, anksiozna reakcija, nočne more, depresija, halucinacije	psihotične reakcije (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, motnje spanja, motnje okusa	parestezija in disestezija, hipoestezija, tremor, krči (glejte poglavje 4.4), vrtoglavica	migrena, motnje koordinacije, motnje ravnotežja, motnje vohanja, zvišan intrakranialni tlak	periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni			motnje vida	motnje zaznavanja barv	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			zvonjenje v ušesih, oglušitev/motnje sluha		
Srčne bolezni			tahikardija		ventrikularna aritmija in torsade de pointes (o katerih so poročali pretežno pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje EKG QT (glejte poglavji 4.4 in 4.9).
Žilne bolezni			vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (tudi astmatsko stanje)		
Bolezni prebavil	slabost driska	bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca		pankreatitis	

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		prehodno zvišanje vrednosti trans-aminaz, zvišanje vrednosti bilirubina	jetrna okvara holestatski ikterus hepatitis	jetrna nekroza (zelo redko napreduje v smrtno nevarno jetrno odpoved, glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji srbenje koprivnica	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije, multiformni eritem, nodozni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (lahko smrtno nevaren), toksična epidermalna nekroliza (lahko smrtno nevarna)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsnem košu), artralgiya	mialgija artritis povečan je mišičnega tonusa in krči	mišična oslabeledost, tendinitis, raztrganine tetiv (predvsem Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4), poslabšanje miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni sečil		ledvična okvara	ledvična odpoved hematurija kristaluriya (glejte poglavje 4.4) tubulointersticijski nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, zvišana telesna temperatura	edem, znojenje (hiperhidroza)		
Preiskave		Poveišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	nenormalne vrednosti protrombina, zvišanje vrednosti amilaze		

Pediatrični bolniki

Pogostnost pojava zgoraj omenjene artropatije je podana na podlagi zbranih podatkov iz študij pri odraslih. Artropatija se pri otrocih pojavlja pogosteje (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti podaljšanja intervala QT, je treba spremljati EKG.

Poročali so o reverzibilni toksičnosti za ledvice.

Prekomerni odmerek 12 g je povzročil blage simptome toksičnosti. Akutni prekomerni odmerek 16 g pa je povzročil akutno ledvično odpoved.

Simptomi prekomernega odmerjanja so: vrtoglavica, tremor, glavobol, utrujenost, krči, halucinacije, zmedenost, neprijeten občutek v trebuhu, ledvične in jetrne okvare in tudi kristalurija in hematurija.

Poročali so tudi o reverzibilni nefrotoksičnosti.

Poleg običajnih ukrepov nujne medicinske pomoči se priporoča nadzor ledvičnega delovanja, in če je potrebno za zaščito pred kristalurijo tudi nadzor pH in kislosti urina. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. S hemodializo ali peritonealno dializo se lahko iz telesa odstrani le manjša količina ciprofloksacina (< 10 %).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA02

Mehanizem delovanja:

Kot protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov ciprofloksacin zavira bakterijska encima topoizomerozo II (DNK girazo) in topoizomerozo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNK.

Razmerje farmokokinetike/farmoakodinamike:

Učinek je odvisen predvsem od razmerja med največjo serumsko koncentracijo (C_{max}) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) ciprofloksacina proti bakterijam oziroma razmerja med področjem pod krivuljo (AUC) in MIK.

Mehanizem odpornosti:

In vitro študije so pokazale, da se odpornost proti ciprofloksacinu razvije postopno in je pogosto posledica mutacij na ciljnih mestih DNK giraze in topoizomeroze IV. Stopnja navzkrižne odpornosti med ciprofloksacinom in ostalimi fluorokinoloni je različna. Posamezne mutacije ne povzročajo klinične odpornosti, večkratne mutacije pa pogosto povzročijo klinično odpornost na večino ali vse zdravilne učinkovine v skupini.

Neprepustnosti in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za prenos zdravilne učinkovine iz celice z membransko črpalko, vplivata na različno občutljivost za fluorokinolone, kar je odvisno od fizikalnokemijskih lastnosti različnih zdravilnih učinkovin znotraj skupine ter afinitete do transportnih sistemov vsake posamezne zdravilne učinkovine. Vsi *in vitro* mehanizmi odpornosti so običajno opazni pri kliničnih izolatih. Mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo druge antibiotike npr. prepustne pregrade (običajno pri *Pseudomonas aeruginosa*) in membranske črpalke lahko vplivajo na občutljivost za ciprofloksacin. Poročali so tudi o odpornosti, pridobljeni s plazmidi, ki imajo qnr gene.

Spekter protibakterijske učinkovitosti

Mejne vrednosti ločujejo občutljive seve od sevov z vmesno občutljivostjo in nato od odpornih sevov:

EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) priporočila

Mikroorganizmi	Občutljiva	Odporna
<i>Enterobacteria</i>	S < 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S < 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S < 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. 1	S < 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae in 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
Mejne vrednosti za nespecifične vrste*	S < 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

Razširjenost pridobljene odpornosti se lahko za izbrane vrste razlikuje geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb je pomembno poznati lokalne podatke o odpornosti; predvsem za zdravljenje hujših okužb. Nasvet izvedenca je nujno potreben, kjer je lokalna razširjenost odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva.

Specifične vrste bakterij razvrščenih glede na občutljivost za ciprofloksacin (za streptokoke glejte poglavje 4.4).

SPLOŠNO OBČULJIVE VRSTE
<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>Pasturella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobinculus</i>
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO DVOMLJIVA
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

aerobni, po Gramu 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

ODPORNOSTI ORGANIZMI

aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi

Stenotrophomonas maltophilia

anaerobni mikroorganizmi

Razen mikroorganizmov navedenih zgoraj

drugi mikroorganizmi

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

* klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije

+ stopnja odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah Evropske unije

(\$): naravna vmesna občutljivost v odsotnosti pridobljene odpornosti

(1): Študije so izvedli pri eksperimentalnih živalih z okužbami po inhalaciji spor *Bacillus anthracis*; te študije so odkrile, da antibiotiki dani čim prej po izpostavitvi, preprečijo pojav bolezni, če zdravljenje zmanjša število spor v organizmu pod infektivni odmerek. Uporaba pri ljudeh se priporoča primarno na osnovi *in vitro* podatkov o občutljivosti in podatkov iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkov pridobljenih pri ljudeh. Dvomesečno zdravljenje s peroralnimi oblikami ciprofloksacina pri ljudeh v odmerkih 500 mg dvakrat na dan, naj bi bila učinkovita zaščita pred okužbo z vraničnim prisadom pri ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada.

(2): Meticilin-odporni *S. aureus* zelo pogosto izraža koodpornost na flurokinolone. Stopnja odpornosti do meticilina je približno 20 do 50 % med vsemi stafilokoki in je običajno večja pri nozokomialnih izolatih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se ciprofloksacin (tablete v odmerkih 250 mg/500 mg/750 mg) hitro in skoraj v celoti absorbira pretežno iz tankega črevesa. Največja serumska koncentracija je dosežena eno do dve uri po zaužitju zdravila.

Po enkratnih odmerkih od 100 do 750 mg so največje serumske koncentracije (C_{max}) med 0,56 in 3,7 mg/l. Serumske koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerkom do 1000 mg. Absolutna biološka uporabnost je približno 70 do 80 %. Peroralni odmerki 500 mg dani vsakih 12 ur so pokazali da je površina pod krivuljo serumska koncentracija/čas (AUC) enaka kot po 60-minutnem intravenskem infundiranju ciproflaksacina v odmerku 400 mg vsakih 12 ur.

Porazdelitev

Ciprofloksacin se slabo veže na plazemske beljakovine (20 - 30 %) in je v plazmi prisoten pretežno v neionizirani obliki. Ravnotežni volumen porazdelitve je velik, 2 – 3 l/kg telesne mase. Ciprofloksacin doseže velike koncentracije v določenih tkivih kot so pljuča (epitelijska tekočina, alveolarni makrofagi, biopsijska tkiva), sinusi in vnetne lezije in urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrij), kjer skupna koncentracija preseže dosežene plazemske koncentracije.

Presnova

Znani so štiri presnovki ciprofloksacina, ki so jih odkrili v majhnih koncentracijah. To so desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) in formilciprofloksacin (M4). *In vitro* presnovki delujejo protibakterijsko vendar je njihova učinkovitost manjša od učinkovitosti ciprofloksacina.

Ciprofloksacin je srednje močni zaviralec izoencimskega sistema CYP450 1A2.

Izločanje

Ciprofloksacin se izloča večinoma nespremenjen skozi ledvice, preostanek pa z blatom. Razpolovni čas izločanja v serum je pri ljudeh z normalnim ledvičnim delovanjem približno 4 do 7 ur.

izločanje ciprofloksacina (% odmerka)		
	Peroralna uporaba	
	seč	blato
ciprofloksacin	44,7	25,0
presnovki (M1 – M4)	11,3	7,5

Ledvični očistek je 180 - 300 ml/kg/h, celotni telesni očistek pa 480 - 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Hude okvare ledvic zvečajo razpolovni čas ciprofloksacina do 12 ur.

Neledvični očistek ciprofloksacina je v glavnem posledica njegovega aktivnega izločanja skozi črevesje in presnove. Z žolčem se izloči 1 % odmerka. Koncentracija ciprofloksacina v žolču je velika.

Otroci

Podatki o farmakokinetiki pri otrocih, so zelo omejeni.

V študijah pri otrocih C_{max} in AUC nista bili odvisni od starosti (nad prvim letom starosti). Pri večkratnem odmerjanju (10 mg/kg trikrat dnevno) niso opazili značilnega povečanja C_{max} in AUC.

Pri desetih otrocih s hudo sepso, mlajših od enega leta, je bila po 60-minutnem intravenskem infundiranju odmerka 10 mg/kg, C_{max} 6,1 mg/l (med 4,6 in 8,3 mg/l); pri otrocih v starosti od 1 do 5 let je bila C_{max} 7,2 mg/l (med 4,7 in 11,8 mg/l). Vrednosti AUC so bile 17,4 mg*h/l (med 11,8 in 32,0 mg*h/l) oz. 16,5 mg*h/l (med 11,0 in 23,8 mg*h/l) glede na starostno skupino.

Te vrednosti so v mejah vrednosti o katerih so poročali pri uporabi terapevtskih odmerkov pri odraslih. Na podlagi analize farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih z različnimi okužbami, je pričakovana povprečna razpolovna doba 4 do 5 ur, biološka uporabnost peroralne suspenzije pa med 50 in 80 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Podobno kot drugi kinoloni, je ciprofloksacin fototoksičen za živali pri klinično pomembni izpostavljenosti. Podatki o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti kažejo na šibak fotomutageni ali fototumorogeni učinek ciprofloksacina *in vitro* in v poskusih na živalih. Učinek lahko primerjamo z učinkom drugih zaviralcev giraze.

Vplivi zdravila na sklepe:

Podobno kot drugi zaviralci giraze tudi ciprofloksacin povzroča poškodbe velikih nosilnih sklepov mladih živali. Obseg poškodbe hrustanca je različen in je odvisen od starosti, živalske vrste in odmerka; poškodba se lahko zmanjša z razbremenitvijo sklepa. V študijah pri odraslih živalih (podgana, pes) ni bilo poškodb hrustanca. V študijah na mladih slednih psih, ki so dobivali ciprofloksacin v terapevtskih odmerkih, je le ta po dveh tednih zdravljenja povzročil hude spremembe v sklepih, ki so bile opazne tudi po 5 mesecih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
predgeliran koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga

Opadry II white 85F18378, ki vsebuje:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

Izdelek je stabilen pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 60 % relativni vlažnosti (daljši čas) in pri temperaturi $40\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 75 % relativni vlažnosti (krajši čas). Zato izdelek ne potrebuje nobenih posebnih pogojev shranjevanja v državah članicah EU.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete, predlagane za trženje, bodo pakirane v aluminijastih/PVC/PVDC pretisnih omotih ali vsebnikih iz polietilena visoke gostote (HDPE) z navojno zaporko iz polipropilena (PP).

Velikosti pakiranja so po 6, 10, 12, 14, 16, 20, 56, 100 in 120 tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way
Stevenage, Hertfordshire
SG1 4SZ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2249/12

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 28.12.2005
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 16.11.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 11. 2012