

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ciprum<sup>®</sup> 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 500-miligramska filmsko obložena tableta Ciprum vsebuje 583,0 mg ciprofloksacinijevega klorida, kar ustreza 500 mg ciprofloksacina.

Vsaka tableta vsebuje 5,164 mg laktoze (v obliki 5,436 mg laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

500-miligramske filmsko obložene tablete Ciprum so bele barve, podolgovate in bikonveksne oblike z napisom PLIVA na eni strani in 500 na drugi.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprum 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 treba upoštevati veljavne smernice.

#### Odrasli

- okužbe spodnjega dela dihalne poti z Gramu negativnimi bakterijami
  - eksacerbacije kronične obstruktivne pljučne bolezni
  - okužbe dihal pri cistični fibrozi ali bronhiektazijah
  - pljučnica
- kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
- akutna eksacerbacija kroničnega sinusitisa, zlasti če je povzročena z Gramu negativnimi bakterijami
- 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 zunanjšega 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

- akutno pljučno poslabšanje cistične fibroze, ki ga povzroča *Pseudomonas aeruginosa*
- zapletene okužbe sečil in pielonefritis
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

Ciprofloksacin se lahko po potrebi uporablja tudi za zdravljenje hudih okužb pri otrocih in mladostnikih. Zdravljenje naj pričenjajo le zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju cističnih fibroz 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 vnetje srednjega ušesa	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
	maligno vnetje zunanjšega ušesa	750 mg dvakrat na dan	28 dni do 3 mesecev
okužbe sečil	nezapleten	250 mg do 500 mg	3 dni

	cistitis	dvakrat na dan	
		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 tedne (akutni) do 4 do 6 tednov (kronični)
okužbe spolovil	gonokokni uretritis in cervicitis	500 mg enkrat na dan	1 dan (enkraten 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	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	5 do 14 dni
okužbe kože in mehkih tkiv	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni	
okužbe kosti in sklepov	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	največ 3 mesece	
zdravljenje okužb ali preprečevanje okužb pri bolnikih z nevtropenijo; v skladu z uradnimi smernicami naj se ciprofloksacin uporablja hkrati z	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	zdravljenje je treba nadaljevati ves čas nevtropenije	

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

### Otroci in mladostniki

<b>indikacije</b>	<b>dnevni odmerki (mg)</b>	<b>skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)</b>
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 treba 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 treba 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:

<b>očistek kreatinina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>serumske vrednosti kreatinina (μmol/l)</b>	<b>peroralni odmerki (mg)</b>
> 60	< 124	glej običajno odmerjanje
30 - 60	124 do 168	250 – 500 mg vsakih 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 ur
bolniki na hemodializi	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 ur

		(po dializi)
bolniki na peritonealni dializi	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 ur

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerkov ni treba 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 zdravila Ciprum 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 treba aplicirati hkrati z ustreznim antibakterijskim zdravilom, razen če se lahko izključi za ciprofloksacin odporno *Neisseria gonorrhoeae*. Če po treh dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba 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.

### 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/mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada.

### Otroci in mladostniki

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

O možnosti zdravljenja okužb sečil s ciprofloksacinom je treba 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 tveganja in koristi, ko druga zdravljenja ne pridejo v poštev, ali ko je bilo običajno zdravljenje neuspešno in mikrobiološki izvidi opravičujejo uporabo ciprofloksacina.

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

### 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 ogrožujoče. Če se pojavi taka reakcija, je treba 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 treba prekiniti zdravljenje s ciprofloksacinom. Prizadeto okončino je treba razbremeniti. Ciprofloksacin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.8).

#### Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin povzroča fotosenzitivnostne reakcije. Bolnikom, ki jemljejo ciprofloksacin, je treba 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 treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo krči, je treba 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 treba 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 treba 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

Ciprofloksacin lahko povzroči podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.8), zato je potrebna previdnost pri bolnikih pri katerih obstaja tveganje za aritmije torsade de pointes.

#### 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 treba zdravljenje s ciprofloksacinom takoj prekiniti in pričeti z ustreznim zdravljenjem bolnika. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je kontraindicirana.

#### Ledvica 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.

#### Hepatobiliarni sistem

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

#### Pomožna snov

Zdravilo Ciprum vsebuje pomožno snov laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **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. Zdravilo Ciprum je treba vzeti 1 do 2 uri pred uživanjem teh pripravkov ali vsaj 4 ure po njem.

Omejitev ne velja za zdravila iz skupine zaviralcev receptorjev H<sub>2</sub>.

##### 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 treba 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 zvečala serumska koncentracija tizanidina (zvišanje  $C_{max}$ : 7-kratno, razpon: 4- do 21-kratno, zvišanje AUC: 10-kratno, razpon: 6- do 24-kratno). Z zvišanjem serumske koncentracije sta bila povezana izrazit hipotenzivni in sedativni učinek.

#### *Metotreksat*

Ledvično tubulno izločanje metotreksata je pri sočasni uporabi ciprofloksacina zavrto, 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 zveča serumsko koncentracijo teofilina. To lahko povzroči neželene učinke, ki so v zelo redkih primerih lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Med sočasno uporabo teh dveh zdravil je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in če je potrebno njegov odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

#### *Drugi derivati ksantina*

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

#### *Fenitoin*

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

#### *Peroralni antikoagulansi*

Sočasna uporaba ciprofloksacina in varfarina lahko zveča antikoagulacijski učinek varfarina. V večih primerih so poročali o zvečanem 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 treba 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, zvečata  $C_{max}$  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 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).

#### 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 in prenatalnih živalih, ki so bile izpostavljene kinolonom, so opazili 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 treba izogibati uporabi ciprofloksacina med nosečnostjo.

##### Dojenje

Ciprofloksacin se izloča v materino mleko. Zaradi možnega tveganja za poškodbe sklepov se ciprofloksacin 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 Neželene učinki

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

Neželene učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja s ciprofloksacinom (peroralno, intravensko in sekvenčno zdravljenje) so razvrščeni po pogostnosti.

Pri pogostnosti so upoštevani podatki o peroralni in intravenski uporabi ciprofloksacina.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Občasni</b> ≥ 1/1.000 do < 1/100	<b>Redki</b> ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	<b>Zelo redki</b> < 1/10.000	<b>Neznana</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		glivične okužbe, bakterijske okužbe	kolitis, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov (zelo redko z možnim smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4)		
<b>Bolezni krvi in limfatičnega</b>		eozinofilija	levkopenija, anemija,	hemolitična anemija,	

<b>sistema</b>			nevtropenija, levkocitoza, trombocitopenija, trombocitemija, granulocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija (smrtno nevarna), depresija kostnega mozga (smrtno nevarna)	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem	anafilaktična reakcija, anafilaktični šok (smrtno nevaren) (glejte poglavje 4.4), reakcija, podobna serumski bolezni	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		anoreksija	hiperglikemija		
<b>Psihiatrične motnje</b>		psihomotorična hiperaktivnost/agitacija	zmedenost in dezorientiranost, anksiozna reakcija, nočne more, depresija, halucinacije	psihotične reakcije (glejte poglavje 4.4), občutek stiske	
<b>Bolezni živčevja</b>	utrujenost, vznemirljivost	glavobol, omotica, motnje spanja, motnje okusa	parestezija in disestezija, hipoestezija, tremor, krči (glejte poglavje 4.4), vrtočlavinica	migrena, motnje koordinacije, motnje ravnotežja, motnje vohanja, zvišan intrakranialni tlak, ataksija	periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4)
<b>Očesne bolezni</b>			motnje vida	motnje zazanavanja barv	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			zvonjenje v ušesih, oglušitev/motnje sluha		
<b>Srčne bolezni</b>			tahikardija,		ventrikularne

			palpitacije		aritmije, podaljšanje intervala qt, torsade de pointes*,
<b>Žilne bolezni</b>			vazodilatacija, hipotenzija, sinkopa	vaskulitis	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			dispneja (tudi astmatsko stanje), pljučna embolija, pljučni edem, epistaksa, hemoptiza, kolcanje		
<b>Bolezni prebavil</b>	slabost, driska, neješčnost	bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca		pankreatitis,	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		prehodno zvišanje vrednosti transaminaz, zvišanje vrednosti bilirubina	jetrna okvara, holestatski ikterus, hepatitis	jetrna nekroza (zelo redko napreduje v smrtno nevarno jetrno odpoved)	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaji, srbenje, koprivnica	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije, erythema multiforme minor, erythema nodosum, Stevens-Johnsonov sindrom (lahko smrtno nevarno), toksična epidermalna nekroliza (lahko smrtno nevarno)	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mišično-skeletne bolečine (npr. v okončinah,	mialgija, artritis, zvečanje mišičnega tonusa in krči,	mišična oslabelost, tendinitis, raztrganine tetiv	

		hrbtu, prsnem košu), artralgijska	oteklina sklepov	(predvsem ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4), poslabšanje miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni sečil</b>		ledvična okvara	ledvična odpoved, hematurija, kristalurija (glejte poglavje 4.4), tubulointeristijski nefritis		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija, zvišana telesna temperatura	edem, znojenje (hiperhidroza)	slabotnost	
<b>Preiskave</b>		zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti sečnine in kreatinina v serumu	nenormalne vrednosti protrombina, zvišanje vrednosti amilaze		

\* O teh neželenih učinkih so poročali v obdobju trženja in so jih opazili pretežno pri bolnikih pri katerih obstaja tveganje za podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4).

#### 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**

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

### Razmerje farmokinetike/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 topoizomeraze 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>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> in <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Mejne vrednosti za nespecifične vrste*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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).

<b>SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE</b>
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionell</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> (\$)
<b>VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBLENA ODPORNOST LAHKO DVOMLJIVA</b>
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *

<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>ODPORNI ORGANIZMI</b>
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> razen mikroorganizmov navedenih zgoraj
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije + stopnja odpornosti <math>\geq 50\%</math> v eni ali več državah Evropske unije</p> <p>(S) naravna vmesna občutljivost v odsotnosti pridobljene odpornosti</p> <p>(1): Študije so izvedli pri eksperimentalnih okužbah živali po inhalaciji spor <i>Bacillus anthracis</i>; te študije so odkrile, da antibiotiki dani čimprej po izpostavitvi, preprečijo pojav bolezni, če zdravljenje zmanjša število spor v organizmu po infektivnem odmerku. Uporaba pri ljudeh se priporoča primarno na osnovi <i>in vitro</i> podatkov o občutljivosti in podatkov iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkov pridobljenih pri ljudeh. Dvomesечно 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.</p> <p>(2): Meticilin-odporni <i>S. aureus</i> zelo pogosto izraža koodpornost na flurokinolone. Stopnja odpornosti do meticilina je približno 20 do 50 % med vsemi stafilokoki in je običajno višja pri nozokomialnih izolatih.</p>

## 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. Najvišja serumska koncentracija je dosežena eno do dve uri po zaužitju zdravila.

Po enkratnih odmerkih od 100 do 750 mg so najvišje serumske koncentracije 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 visoke koncentracije v določenih tkivih kot so pljuča (epitelijska tekočina, alveolarni makrofagi, biopsijska tkiva), sinusi in vnetne lezije in urogenitalni trakt (seč, prostata, endometrij), kjer skupna koncentracija preseže dosežene plazemske koncentracije.

### Presnova

Znani so štiri presnovki ciprofloksacina, ki so jih odkrili v nizkih 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\*/l) oz. 16,5 mg\*/l (med 11,0 in 23,8 mg\*/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 fototumorigeni 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:  
premrežen natrijev karmelozat (E468)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
povidon  
magnezijev stearat (E572)
- filmska obloga:  
hipromeloza (E464)  
laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E 171)  
makrogol 4000  
natrijev citrat (E331)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti niso znane.

### 6.3 Rok porabe

3 leta

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

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

Ciprum 500 mg filmsko obložene tablete: škatla, 1 pretisni omot z 10 tabletami

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Posebnih navodil za uporabo zdravila ni.

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

PLIVA LJUBLJANA, farmacevtska industrija, d. o. o.  
Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče, Slovenija  
tel.: 01/58 90 390  
faks: 01/58 90 399

#### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

Ciprum<sup>®</sup> 500 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-824/12

#### **9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

14.4.2008

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.07.2011