

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciprofloksacin Lek 250 mg filmsko obložene tablete
 Ciprofloksacin Lek 500 mg filmsko obložene tablete
 Ciprofloksacin Lek 750 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ciprofloksacin Lek 250 mg filmsko obložene tablete:
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ciprofloksacina (v obliki klorida monohidrata).

Ciprofloksacin Lek 500 mg filmsko obložene tablete:
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg ciprofloksacina (v obliki klorida monohidrata).

Ciprofloksacin Lek 750 mg filmsko obložene tablete:
 Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg ciprofloksacina (v obliki klorida monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Ciprofloksacin Lek 250 mg filmsko obložene tablete:
 bele, okrogle filmsko obložene tablete, z zarezo na eni strani in odtisom »cip 250« na eni strani tablete.
 Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Ciprofloksacin Lek 500 mg filmsko obložene tablete:
 bele, podolgovate filmsko obložene tablete, z zarezo na obeh straneh in odtisom »cip 500« na eni strani tablete.
 Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Ciprofloksacin Lek 750 mg filmsko obložene tablete:
 bele, podolgovate filmsko obložene tablete, z zarezo na obeh straneh in odtisom »cip 750« na eni strani tablete.
 Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ciprofloksacin Lek filmsko obložene tablete so namenjene 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.

Upoštevati je treba uradna priporočila o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

Odrasli:

- Okužbe spodnjih dihalnih poti, ki jih povzročijo gram-negativne bakterije:
 - poslabšanje kronične obstruktivne bolezni pljuč,

- bronho-pulmonarne okužbe pri cistični fibrozi ali bronhiektazi,
- pljučnica.
- Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa (kronični supurativni otitis media).
- Akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa, zlasti če so ga povzročile gram-negativne bakterije.
- Okužbe sečil.
- Okužbe spolnih organov:
 - gonokokni uretritis in cervicitis, ki ga je povzročila občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*,
 - 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 zunanjskega ušesa.
- Okužbe kosti in sklepov.
- Preprečevanje invazivnih okužb, ki jih je povzročila *Neisseria meningitidis*.
- 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.

Otroci in mladostniki:

- Bronho-pulmonarne okužbe pri cistični fibrozi, ki jih povzroči *Pseudomonas aeruginosa*.
- Zapletene okužbe sečil in pielonefritis.
- Inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po vdihu povzročitelja).

Zdravilo Ciprofloksacin Lek se lahko tudi pri otrocih in mladostnikih uporablja za zdravljenje resnih okužb, 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).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je odvisen od resnosti in vrste okužbe, občutljivosti povzročitelja (-ev) na ciprofloksacin, ledvične funkcije bolnika ter pri otrocih in mladostnikih od telesne mase. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti okužbe ter od kliničnega in bakteriološkega poteka.

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

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 protibakterijskimi zdravili, odvisno od povzročiteljev.

Odrasli

Indikacije	Dnevni odmerek v mg	Skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
Okužbe spodnjih dihalnih poti	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	7 do 14 dni

Okužbe zgornjih dihalnih poti	Akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	7 do 14 dni
	Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	7 do 14 dni
	Maligno vnetje zunanjšega ušesa	750 mg dvakrat dnevno	28 dni do 3 mesece
Okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)	Nezapleteni cistitis	250 mg dvakrat dnevno do 500 mg dvakrat dnevno	3 dni
		pri predmenopavznih ženskah se lahko uporabi 500 mg kot enkratni odmerek	
	Zapleteni cistitis, nezapleteni pielonefritis	500 mg dvakrat dnevno	7 dni
	Zapleteni pielonefritis	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	najmanj 10 dni, v posebnih primerih (npr. pri abscesih) lahko traja zdravljenje dlje kot 21 dni
	Prostatitis	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	2 do 4 tedne (akutna oblika) do 4 do 6 tednov (kronična oblika)
Okužbe spolnih organov	Gonokokni uretritis in cervicitis	500 mg kot enkratni odmerek	1 dan (enkratni odmerek)
	Epididimo-orhitis in vnetna medenična bolezen	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	najmanj 14 dni
Okužbe gastro-intestinalnega trakta 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	500 mg dvakrat dnevno	1 dan
	Driska, ki jo povzroča <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1	500 mg dvakrat dnevno	5 dni
	Driska, ki jo povzroči <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvakrat dnevno	3 dni
	Tifoidna mrzlica	500 mg dvakrat dnevno	7 dni
	Intra-abdominalne okužbe, ki jih povzročajo gram-negativne bakterije	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	5 do 14 dni
Okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	7 do 14 dni	
Okužbe kosti in sklepov	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat dnevno	največ 3 mesece	
Bolniki z nevtropenijo z zvišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na	500 mg dvakrat dnevno do 750 mg dvakrat	Z zdravljenjem je treba nadaljevati ves čas	

bakterijsko okužbo; Ciprofloksacin se daje sočasno z ustreznim(i) protibakterijskim(i) zdravilom(i) v skladu z veljavnimi smernicami.	dnevno	trajanja nevtropenije
Preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzročata <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg kot enkratni odmerek	1 dan (enkratni odmerek)
Preprečevanje okužbe z vraničnim prisadom po vdihu povzročitelja ter zdravljenje oseb, ki lahko prejmejo zdravilo peroralno, kadar je to klinično potrebno. Zdravljenje se mora začeti čim prej po dozdevni ali dokazani izpostavljenosti povzročitelju.	500 mg dvakrat dnevno	60 dni od potrjene izpostavljenosti povzročitelju <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrična populacija

Indikacije	Dnevni odmerek v mg	Skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno, najvišji enkratni dovoljeni odmerek je 750 mg.	10 do 14 dni
Zapletene okužbe sečil in pielonefritis	10 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno do 20 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno, najvišji enkratni dovoljeni odmerek je 750 mg.	10 do 21 dni
Preprečevanje okužbe z vraničnim prisadom po vdihu povzročitelja ter zdravljenje oseb, ki lahko prejmejo zdravilo peroralno, kadar je to klinično potrebno. 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, najvišji enkratni dovoljeni odmerek je 500 mg.	60 dni od potrjene izpostavljenosti povzročitelju <i>Bacillus anthracis</i>
Druge hude okužbe	20 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno, najvišji enkratni dovoljeni odmerek je 750 mg.	Odvisno od vrste okužbe

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je treba odmerek zdravila prilagoditi glede na resnost bolezni in očistek kreatinina.

Bolniki z okvaro jetrne ali ledvične funkcije

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

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

Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo prilagajanje odmerkov ni potrebno.

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

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti cele, z nekaj tekočine. Lahko se jemljejo kadarkoli, neodvisno od hrane. Zaužitje na prazen želodec pospešuje absorpcijo zdravilne učinkovine. Tablet Ciprofloksacin Lek se ne sme jemati z mlečnimi izdelki (npr. z mlekom, jogurtom) ali s sadnimi sokovi, obogatenimi z minerali (npr. s pomarančnim sokom z dodatkom kalcija) (glejte poglavje 4.5).

Pri hudih okužbah ali kadar bolnik ne more zaužiti tablet (npr. bolniki na parenteralni prehrani) je priporočena uporaba intravenskih oblik ciprofloksacina in z njimi nadaljevati, dokler ni možen prehod na peroralno dajanje zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge kinolone ali katerokoli 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

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 drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom.

Streptokokne okužbe (vključno s *Streptococcus pneumoniae*)

Zaradi nezadostne učinkovitosti ciprofloksacin ni priporočljiv za zdravljenje streptokoknih okužb.

Okužbe spolnih organov

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroči na fluorokinolone odporen izolat bakterije *Neisseria gonorrhoeae*.

Ciprofloksacin se zato za zdravljenje gonokoknega uretritisa ali cervicitisa lahko uporabi le, če je okužbo z na ciprofloksacin odporno *Neisseria gonorrhoeae*, mogoče izključiti.

Za zdravljenje epididimo-orhitisa in medenične vnetne bolezni se sme uporabiti ciprofloksacin empirično le v kombinaciji z drugimi ustreznimi protibakterijskimi zdravili (npr. cefalosporinom), razen če na ciprofloksacin odporne *Neisseria gonorrhoeae* ne izključimo kot povzročitelja. Če po treh dneh zdravljenja ne pride do kliničnega izboljšanja, je treba razmisliti o izbiri drugega zdravljenja.

Okužbe sečil

Odpornost *Escherichia coli*, najpogostejšega povzročitelja okužb sečil, na fluorokinolone je znotraj držav Evropske unije različna. Zdravnikom se priporoča, da pri predpisovanju zdravila upoštevajo lokalne podatke o prevalenci odpornosti *Escherichia coli* na fluorokinolone.

Pričakuje se, da je enkratni odmerek ciprofloksacina, ki se lahko uporabljajo za zdravljenje nezapletenega cistitisa pri premenopavzalnih ženskah, manj učinkovit, kot dolgotrajno zdravljenje. Glede na povečano odpornost *Escherichia coli* na kinolone, je treba vse to še posebej upoštevati.

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 povzročiteljev na ciprofloksacin v državah, ki jih je bolnik obiskal.

Okužbe kosti in sklepov

Ciprofloksacin moramo uporabljati v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili, odvisno od izvidov mikrobioloških preiskav.

Inhalacijski vranični prisad (po izpostavitvi)

Uporaba pri ljudeh temelji na podatkih o dovzetnosti *in-vitro* ter na kombinaciji podatkov iz živalskih raziskav in omejenih podatkov iz raziskav pri 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.

Izkazalo se je, da ciprofloksacin povzroča artropatijo v nosilnih sklepih nerazvitih živali. Podatki o varnosti, pridobljeni iz randomizirane dvojno slepe študije o uporabi ciprofloksacina pri otrocih (ciprofloksacin: n = 335, povprečna starost = 6,3 leta; primerjalna skupina: n = 349, povprečna starost = 6,2 leti; starostni razpon = 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 uvede samo po skrbni oceni koristi in tveganj (glejte poglavje 4.8.).

Bronho-pulmonarne okužbe pri cistični fibrozi

V kliničnih preskušanjih so bili zajeti otroci in mladostniki od 5.–17. leta starosti. Klinične izkušnje z zdravljenjem otrok med prvim in petim letom starosti so omejene.

Zapletene okužbe sečil in pielonefritis

O uporabi ciprofloksacina za zdravljenje okužb sečil razmislimo, kadar drugi načini zdravljenja niso mogoči. Odločitev mora biti podprta z rezultati mikrobioloških preiskav. V kliničnih testiranjih so bili zajeti otroci in mladostniki, stari od 1–17 let.

Druge specifične hude okužbe

Ciprofloksacin se sme uporabiti za zdravljenje drugih hudih okužb v skladu z veljavnimi smernicami oziroma po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristjo, kadar ne moremo uporabiti drugih načinov zdravljenja, kadar konvencionalno zdravljenje ni učinkovito in kadar uporabo ciprofloksacina opravičujejo rezultati mikrobioloških preiskav.

Uporaba ciprofloksacina za zdravljenje specifičnih hudih okužb v primerih, ki niso bili omenjeni zgoraj, v kliničnih testiranjih ni bila ovrednotena, klinične izkušnje so omejene. Zato je pri zdravljenju bolnikov s takšnimi okužbami potrebna previdnost.

Preobčutljivostne reakcije

Že po enkratnem odmerjanju se lahko pojavijo preobčutljivostne in alergijske reakcije, vključno z anafilaktično in anafilaktoidno reakcijo (glejte poglavje 4.8), ki so lahko življenje-ogrožajoče. Če pride do takšnih reakcij, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom takoj prekiniti in začeti z ustreznimi zdravstvenimi ukrepi.

Mišično-skeletni sistem

Ciprofloksacina načeloma ne smemo uporabljati pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti bolezen/poškodbe tetiv kot posledico zdravljenja s kinoloni. Kljub temu se sme v zelo redkih primerih, po opravljenih mikrobioloških preiskavah za ugotavljanje povzročitelja in po oceni razmerja med tveganjem in koristmi, ciprofloksacin predpisati tudi tem bolnikom in sicer za zdravljenje nekaterih hudih okužb, zlasti kadar je standardno zdravljenje neučinkovito ali v primeru odpornosti povzročitelja na zdravilo, če mikrobiološke preiskave opravičujejo uporabo ciprofloksacina. Med zdravljenjem s ciprofloksacinom lahko že v prvih 48 urah po prejemu odmerka pride do vnetja in/ali pretrganja tetiv (zlasti Ahilove tetive), ki je lahko obojestransko. Vnetje in pretrganje tetiv se lahko pojavi celo več mesecev po prenehanju zdravljenja s ciprofloksacinom. Tveganje za pojav tendinopatije je povečano pri starejših bolnikih in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kortikosteroide (glejte poglavje 4.8).

Po prvih znakih vnetja tetiv (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti in poskrbeti, da prizadeta okončina miruje.

Ciprofloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z miastenijo gravis, ker lahko pride do poslabšanja simptomov (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost na svetlobo

Ciprofloksacin povzroča fotosenzibilnostne reakcije. Med zdravljenjem s ciprofloksacinom je treba bolnikom odsvetovati neposredno daljše izpostavljanje soncu ali UV-sevanju (glejte poglavje 4.8).

Osrednje živčevje

Ciprofloksacin, tako kot tudi drugi kinoloni, povzroča konvulzije oziroma zniža prag zanje. Poročali so o primerih epileptičnega statusa. Ciprofloksacin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami centralnega živčnega sistema, ki so nagnjeni k epileptičnim napadom. Če pride do napadov, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti (glejte poglavje 4.8). Celo po prvem odmerku ciprofloksacina lahko pride do psihiatričnih reakcij. V redkih primerih se lahko depresija ali psihoza stopnjujeta do samomorilnih teženj/misli, ki se zaključijo s poskusom ali izvedbo samomora. Če pride do takih primerov je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s ciprofloksacinom, so poročali o primerih polinevropatije (kazala se je z nevrološkimi simptomi kot bolečina, pekoč občutek, senzorične motnje, šibkost mišic, posamezno ali v kombinaciji). Pri bolnikih, ki občutijo simptome nevropatije, kot so bolečina, pekoč občutek, mravljinčenje, odrevenelost in/ali šibkost je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti, da ne pride do nepopravljivih okvar (glejte poglavje 4.8).

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali opazite kakršen koli vpliv na oči, je potreben takojšnji posvet z oftalmologom.

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, hipomagnezemija),
- bolezni srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija).

Starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljivi na zdravila, ki podaljšujejo QT interval. Zaradi tega, je pri teh populacijah potrebna previdnost pri jemanju fluorokinolonov, vključno s ciprofloksacinom. (Glejte poglavje 4.2 Starejši bolniki, poglavje 4.5, poglavje 4.8, poglavje 4.9).

Hipoglikemija

Kot pri drugih fluorokinolonih, so tudi tu najpogosteje poročali o hipoglikemiji pri sladkornih bolnikih, pretežno pri starejši populaciji. Pri vseh bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočeno skrbno spremljanje glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

Prebavila

Huda in trdovratna driska, ki se pojavi med zdravljenjem ali po njem (lahko celo več tednov po zaključenem zdravljenju), lahko opozarja na kolitis, povezan z uporabo antibiotikov (gre za življenje ogrožajoče stanje, ki je lahko usodno), ki zahteva takojšnje zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V takšnem primeru je treba nemudoma prenehati dajati ciprofloksacin in pričeti z ustreznim zdravljenjem. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, ni dovoljena.

Ledvice in sečila

Po uporabi ciprofloksacina so poročali o pojavu kristalurije (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki jemljejo ciprofloksacin, morajo biti dobro hidrirani, izogibati se je treba preveliki alkalnosti urina.

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.

Hepatobiliarni sistem

Opisani so primeri jetrne nekroze in življenje ogrožajoče 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 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. V tem primeru je potrebno skrbno spremljati možnost pojava hemolize.

Odpornost

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

Citokrom P450

Ciprofloksacin zavira encimski sistem CYP1A2, kar lahko povzroči dvig serumskih koncentracij sočasno danih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo tega encima (npr. teofilin, klopazapin, olanzapin, ropinorol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana. Zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo našeta zdravila in ciprofloksacin, natančno spremljati glede kliničnih znakov prevelikega odmerjanja; in če je potrebno, določiti serumске koncentracije, posebej teofilina (glejte poglavje 4.5).

Metotreksat

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

Vpliv na laboratorijske preiskave

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih proizvodov 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).

Tvorba kelatov

Ob sočasnem jemanju ciprofloksacina (peroralno) in zdravil, ki vsebujejo večvalentne katione in mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, železo), polimerov, ki vežejo fosfat (npr. sevelamer ali lantanov karbonat), sukralfata ali antacidov, ter visoko puferiranih zdravil (npr. tablete didanozina), ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij, se absorpcija ciprofloksacina zmanjša. Zato je treba ciprofloksacin vzeti 1 do 2 uri pred uživanjem navedenih zdravil ali pripravkov ali vsaj 4 ure pozneje. Te omejitve ne veljajo za antacide iz skupine antagonistov receptorjev H₂.

Hrana in mlečni izdelki

Kalcij, ki je sestavni del običajnega obroka, nima pomembnega vpliva na absorpcijo ciprofloksacina. Kljub temu pa se je treba hkrati uporabiti mlečnih izdelkov ali z minerali obogatenih pijač (npr. mleko, jogurt, s kalcijem obogaten pomarančni sok) in ciprofloksacina izogibati, ker to lahko zmanjša absorpcijo ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid vpliva na izločanje ciprofloksacina preko ledvic. Sočasno jemanje probenecida in ciprofloksacina poveča serumsko koncentracijo ciprofloksacina.

Metoklopramid

Metoklopramid pospeši absorpcijo (peroralnega) ciprofloksacina in skrajša čas za doseganje največje serumske koncentracije. Vpliva na biološko uporabnost ciprofloksacina niso opazili.

Omeprazol

Sočasna uporaba ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo omeprazol, povzroči neznatno zmanjšanje C_{max} in AUC ciprofloksacina.

Učinki ciprofloksacina na druga zdravila:*Tizanidin*

Tizanidina se ne sme dajati sočasno s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji se je pri zdravih prostovoljcih, ki so sočasno s tizanidinom prejeli 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 lahko pri sočasni uporabi ciprofloksacina zavrtlo, zato se lahko zveča njegova plazemska koncentracija in tveganje za pojav z metotreksatom povezanih toksičnih reakcij. 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 so v zelo redkih primerih lahko življenje 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 (okspentifilin), so poročali o dvigu serumskih koncentracij teh ksantinskih derivatov.

Fenitoin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in fenitoina ima lahko za posledico dvig ali padec serumskih vrednosti fenitoina, zato je priporočljivo skrbno spremljati vrednosti zdravilnih učinkovin.

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 serumske koncentracije kreatinina.

Antagonisti vitamina K

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

Duloksetin

V kliničnih študijah 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

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 spremljanje neželenih učinkov in ustrezna prilagoditev odmerkov ropinirola med zdravljenjem in po koncu zdravljenja s ciprofloksacinom (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 danega lidokaina za 22 %. Čeprav so bolniki zdravljeni z lidokainom dobro prenašali, lahko ob sočasni uporabi pride do morebitne interakcije s ciprofloksacinom in s tem povezanih neželenih učinkov.

Klozapin

Po sočasni sedemdnevni uporabi 250 mg 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 prostovoljcih sta se C_{max} in AUC sildenafil zvišali za približno dvakrat. Zato je pri predpisovanju ciprofloksacina sočasno s sildenafilom potrebna previdnost. Upoštevati je treba razmerje med možnimi tveganji in pričakovanimi koristmi.

Agomelatin

V kliničnih študijah je bilo dokazano da fluvoksamin, močen zaviralec izoencima CYP450 1A2, močno zavira presnovo agomelatina, kar povzroči 60-kratno povečanje izpostavljenosti agomelatinu. Čeprav kliničnih podatkov o možni interakciji s ciprofloksacinom, ki je zmerni zaviralec CYP450 1A2, ni na voljo, je pri sočasni uporabi mogoče pričakovati podobne učinke (glejte poglavje 4.4. »Citokrom P450«).

Zolpidem

Sočasna uporaba ciprofloksacina in zolpidema lahko poveča vrednosti zolpidema v krvi. Sočasna uporaba ni priporočena.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Razpoložljivi podatki o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah ne kažejo, da bi ciprofloksacin povzročal teratogenost ali toksičnost za zarodek/novorojenca. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede vpliva na sposobnost razmnoževanja. V raziskavah na živalih so pri nerojenih živalih in mladičih, ki so bili izpostavljeni kinolonom, opazili škodljiv učinek na nerazvit sklepni hrustanec, zato se možnosti okvare sklepnega hrustanca pri otroku/zarodku 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 možnega tveganja za poškodbe sklepov pri otroku se ciprofloksacina med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi nevroloških učinkov, ki jih lahko povzroča ciprofloksacin, se lahko zmanjšajo reakcijske sposobnosti voznika.

Sposobnost vožnje in varnega upravljanja s stroji je zato lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Neželena učinka, o katerih poročajo najpogosteje, sta navzea in driska.

V kliničnih študijah in poročilih pomarketinških 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	Pogostnost ni znana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		mikotske superinfekcije			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		eozinofilija	levkopenija anemija nevtropenija levkocitoza trombocitopenija trombocitemija	hemolitična anemija agranulocitoza pancitopenija (življenje ogrožajoča) depresija kostnega mozga (življenje ogrožajoča)	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije alergijski edem /	anafilaktična reakcija anafilaktični šok (življenje	

			angioedem	ogrožajoč) (glejte poglavje 4.4) reakcija podobna serumski bolezni	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hiperglikemija hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)		
Psihiatrične motnje		psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	zmedenost in dezorientacija anksioznost nočne more depresija (ki se lahko stopnjuje v samomorilne težnje/misli ali poskuse in izvedbo samomora) (glejte poglavje 4.4) halucinacije	psihotične reakcije (ki se lahko stopnjuje v samomorilne težnje/misli ali poskuse in izvedbo samomora) (glejte poglavje 4.4)	manija, hipomanija
Bolezni živčevja		glavobol omotičnost motnje spanja motnje okusa	parestezija in disestezija hipoestezija tremor konvulzije (vključno z epileptičnim statusom, glejte poglavje 4.4) vrtočlavlava	migrena motnje koordinacije negotova hoja motnje vohanja zvišan intrakranialni tlak in psevdotumor cerebri	periferna nevropatija in polinevropatija (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni			motnje vida (npr. diplopija)	motnje barvnega vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus oglušitev/ okvara sluha		
Srčne bolezni			tahikardija		ventrikularna aritmija in torsades de pointes (o njej so poročali predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje

					intervala QT), podaljšanje ECG QT (glejte poglavje 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni			vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (vključno z astmatičnim stanjem)		
Bolezni prebavil	navzea driska	bruhanje bolečine v trebuhu in prebavilih dispepsija flatulenca	z antibiotiki povezana driska, vključno s psevdomembranskim kolitisom	pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvečanje vrednosti transaminaz zvečanje vrednosti bilirubina	okvara jetrne funkcije holestazna zlatenica hepatitis	nekroza jetrnih celic (zelo redko napreduje v življenje ogrožajočo jetrno odpoved) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbečica koprivnica	Fotosenzibilnost (glejte poglavje 4.4)	petehije multiformni eritem nodozni eritem Stevens-Johnsonov sindrom (lahko življenje ogrožajoč) toksična epidermalna nekroliza (lahko življenje ogrožajoča)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), DRESS
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsnem košu) artralgija	mialgija artritis povečan mišični tonus in krči	mišična šibkost tendinitis pretrganje tetiv (zlasti Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4) oslabšanje 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		astenija vročina	edem znojenje (hiperhidroza)		
Preiskave		zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zvečanje vrednosti amilaze		zvečanje INR (pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti vitamina K)

Pediatrična populacija

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).

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: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.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 opazili akutno ledvično odpoved.

Simptomi prevelikega odmerjanja so omotica, tremor, glavobol, utrujenost, konvulzije, halucinacije, zmedenost, neugoden občutek v trebuhu, motnje ledvične in jetrne funkcije, kot tudi kristalurija, hematurija. Poročali so o reverzibilni ledvični toksičnosti.

Poleg izvajanja običajnih ukrepov nujne medicinske pomoči, kot je praznjenje želodca in dajanje medicinskega oglja, je priporočljivo spremljati ledvično delovanje ter, v kolikor je to potrebno za zaščito pred kristalurijo, vrednosti pH-ja in kislost urina. Bolnik mora biti dobro hidriran. Teoretično je mogoče absorpcijo prevelikih odmerkov ciprofloksacina zmanjšati z dajanjem antacidov, ki vsebujejo magnezij ali kalcij.

S hemodializo ali peritonealna dializo 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 fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo deluje ciprofloksacin inhibicijsko na girazni kompleks DNK (topoizomeraza tipa II) in topoizomerazo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popraviljanje in rekombinacijo bakterijske DNK.

Farmakokinetična/farmakodinamična korelacija

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:

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

Neprepustnost in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za aktivni prenos zdravilne učinkovine iz celice z membransko črpalko, 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 prepustne membrane (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in membranske črpalke lahko vplivajo na občutljivost na ciprofloksacin. Poročajo tudi o odpornosti, povzročeni s plazmidi z geni qnr.

Spekter protibakterijskega delovanja

Meje občutljivosti ločijo občutljive vrste od zmerno občutljivih ter slednje od odpornih vrst:

Priporočila EUCAST za mejne vrednosti MIK (EUCAST tabela kliničnih mej v. 4.0, veljavna od 1.1.2014):

Mikroorganizmi	Občutljivi	Odporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0.5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0.5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	S ≤ 4 mg/l	R > 4 mg/l
skupine streptokokov A,B,C in G	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	S ≤ 0,12 mg/l	R > 2 mg/l
Viridans streptokoki	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,5 mg/l ³	R > 0,5 mg/l
<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
gram pozitivni anaerobi	-	-
gram negativni anaerobi	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i> in <i>coli</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l

<i>Corynebacterium spp.</i> razen <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
meje občutljivosti, ki niso značilne za vrsto ⁵	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

¹ Mejne vrednosti za ciprofloksacin povezane z zdravljenjem z velikimi odmerki.

² Divji tip *S. pneumoniae* ni upoštevan kot občutljiv za ciprofloksacin in je zato razvrščen med vmesne.

³ Izolati z vrednostmi MIK nad mejo občutljivosti, so zelo redki ali se o njih še ni poročalo.

Identifikacijo in preiskave protibakterijske občutljivosti je treba za tak izolat ponoviti. V kolikor je rezultat potrjen, moramo izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler obstajajo dokazi o kliničnem odzivu za potrjene izolate z vrednostmi MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba poročati kot odporne.

⁴ Mejne vrednosti veljajo samo za uporabo za preprečevanje meningokokne bolezni.

⁵ Mejne vrednosti veljajo samo za peroralne odmerke od 500 mg x 2 (ali za nizke odmerke kot 250 mg x 2 za okužbe sečil brez zapletov) do 750 mg x 2 in intravenske odmerke od 400 mg x 2 do 400 mg x 3.

Prevalenca pridobljene odpornosti se pri izbrani vrsti lahko spreminja geografsko in časovno. Lokalni podatki glede odpornosti 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)

OBIČAJNO 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
Enteroccus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

enako kot na zgornjem seznamu

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

(S): 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 poskusov na 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 peroralnem dajanju tablet ciproflaksacina v enkratnih odmerkih 250 mg, 500 mg in 750 mg se ciprofloksacin hitro in obsežno absorbira, večinoma iz tankega črevesa, ter doseže najvišje serumske koncentracije po 1–2 urah.

Po enkratnem odmerku 100–750 mg znaša od odmerka odvisna maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) med 0,56 in 3,7 mg/l. Serumske koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerki do 1000 mg. Absolutna biološka uporabnost je približno 70 do 80 %.

Po odmerjanju 500-miligramskih peroralnih odmerkov vsakih 12 ur, so bile površine pod krivuljami serumskih koncentracij pri posameznih časih (AUC) enake kot pri 60-minutni intravenski infuziji 400-miligramskih odmerkov ciprofloksacina 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 teže. Ciprofloksacin dosega velike koncentracije v različnih telesnih tkivih in tekočinah kot na primer v pljučih (v epitelijski tekočini, alveolarnih makofagih, biopsijskem tkivu), sinusih, vnetnih lezijah (izvleček iz hrošča *Cantharides*), in v sečilih ter rodilih (seču, prostati, endometriju), kjer skupna koncentracija presega plazemsko.

Biotransformacija

Našli so manjše koncentracije 4 presnovkov: dezetilenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) in formilciprofloksacin (M 4). 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. Serumska razpolovna doba izločanja pri osebah z normalno ledvično funkcijo je približno 4–7 ur.

Izločanje po peroralnem dajanju (v % odmerka ciprofloksacina):		
	<i>Urin</i>	<i>Blato</i>
<i>Ciprofloksacin</i>	44,7	25,0
<i>Presnovki (M1-M4)</i>	11,3	7,5

Ledvični očistek je 180–300 ml/kg/h, celotni očistek pa 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.

Pediatrična populacija

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 (razpon 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 fototumorigeni 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 okvare hrustanca je odvisen od starosti, vrste živali in odmerka; poškodbe je mogoče bistveno zmanjšati z razbremenitvijo sklepov. V raziskavah z odraslimi živalmi (podgane, psi) niso opazili poškodb hrustanca. V študiji na mladih psih pasme beagle so terapevtski odmerki ciprofloksacina po dveh tednih zdravljenja povzročili hude okvare sklepov, ki so bile prisotne še 5 mesecev pozneje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

mikrokristalna celuloza,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),
povidon 25000,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
stearinska kislina,
magnezijev stearat,
premreženi natrijev karmelozat.

Filmska obloga:

hipromeloza,
makrogol 6000,
smukec,
titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ciprofloksacin Lek 250 mg filmsko obložene tablete
6, 8, 10, 12, 16, 20 in 100 filmsko obloženih tablet v PVC/aluminij ali PP/aluminij pretisnih oмотih.

Pakiranja za bolnišnice vsebujejo 30, 50 (10 x 5) in 160 filmsko obloženih tablet.

Ciprofloksacin Lek 500 mg filmsko obložene tablete
1, 3, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 50 (10 x 5) in 100 filmsko obloženih tablet v PVC/aluminij ali PP/aluminij pretisnih oмотih.

Pakiranja za bolnišnice vsebujejo 30, 100, 120 in 160 filmsko obloženih tablet.

Ciprofloksacin Lek 750 mg filmsko obložene tablete
10, 12, 16, 20, in 100 filmsko obloženih tablet v PVC/aluminij ali PP/aluminij pretisnih oмотih.
Pakiranja za bolnišnice vsebujejo 30, 50 (10 x 5) in 160 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/06/00385/001-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 06.07.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 21.02.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.11.2015