

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ciprobay 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenica z 200 ml raztopine za infundiranje vsebuje 400 mg ciprofloksacina. Vsebuje 1800 mg (30,8 mmol) natrijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra, skoraj brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina

pH vrednost raztopine za infundiranje je od 3,9 do 4,5.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprobay 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje 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 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
- okužbe spolovil
  - epididimo-orhitis, tudi če ga povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*
  - medenična vnetna bolezen, tudi če jo povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*
- okužbe prebavil (npr. potovalna driska)
- intraabdominalne okužbe
- okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
- maligno vnetje zunanjskega ušesa
- okužbe kosti in sklepov
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

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

#### 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 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

### Odmerjanje

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.

Če je klinično indicirano, se po presoji zdravnika, lahko začetno intravensko zdravljenje, nadaljuje s peroralnimi oblikami (s tabletami ali suspenzijo). Takoj ko je možno, je treba z intravenskega zdravljenja preiti na uporabo peroralnih oblik.

V hudih primerih ali če bolnik ne more jemati tablet (npr. bolniki na enteralni prehrani), se priporoča zdravljenje z intravenskimi oblikami zdravila, dokler ni možna peroralna uporaba zdravila.

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 (tudi peroralno zdravljenje takoj, ko je možno)
okužbe spodnjih dihal		400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	7 do 14 dni
okužbe zgornjih dihal	akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	7 do 14 dni
	kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	7 do 14 dni
	maligno vnetje zunanjšega ušesa	400 mg trikrat na dan	28 dni do 3 mesecev
okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)	zapleten in nezapleten pielonefritis	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	7 do 21 dni, v posebnih primerih je lahko podaljšano za več kot 21 dni (npr. absces)

indikacije		dnevni odmerki (mg)	skupno trajanje zdravljenja (tudi peroralno zdravljenje takoj, ko je možno)
	prostatitis	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	2 do 4 tedne (akutni)
okužbe spolovil	epididimo-orhitis in medenična vnetna bolezen	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat 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	400 mg dvakrat na dan	1 dan
	driska, ki jo povzroča <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1	400 mg dvakrat na dan	5 dni
	driska, ki jo povzroča <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dvakrat na dan	3 dni
	tifusna vročica	400 mg dvakrat na dan	7 dni
	intraabdominalne okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije	400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	5 do 14 dni
okužbe kože in mehkih tkiv		400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	7 do 14 dni
okužbe kosti in sklepov		400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	največ 3 mesece
okužbe pri bolnikih z nevtropenijo in s povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo Ciprofloksacin je treba dati hkrati z ustreznim antibakterijskim zdravilom(i) v skladu z veljavnimi smernicami.		400 mg dvakrat na dan do 400 mg trikrat na dan	zdravljenje je treba nadaljevati ves čas nevtropenije
inhalacijski vranični prisad (zaščita in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju) pri osebah, ki potrebujejo parenteralno zdravljenje; zdravljenje je treba začeti takoj po domnevni ali potrjeni izpostavitvi povzročitelju.		400 mg dvakrat na dan	60 dni od potrjene izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>

## Pediatrična populacija

<b>indikacije</b>	<b>dnevni odmerki (mg)</b>	<b>skupno trajanje zdravljenja (tudi peroralno zdravljenje takoj, ko je možno)</b>
cistična fibroza	10 mg/kg telesne mase trikrat na dan; največ 400 mg na odmerek	10 do 14 dni
zapletene okužbe sečil in pielonefritis	6 mg/kg trikrat na dan do 10 mg/kg telesne mase trikrat na dan; največ 400 mg na odmerek	10 do 21 dni
inhalacijski vranični prisad (zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju) pri osebah, ki potrebujejo parenteralno zdravljenje; zdravljenje je treba začeti takoj po domnevni ali potrjeni izpostavitvi povzročitelju	10 mg/kg telesne mase dvakrat na dan do 15 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; največ 400 mg na odmerek	60 dni po potrjeni izpostavitvi <i>Bacillus anthracis</i>
druge hude okužbe	10 mg/kg telesne mase trikrat na dan; največ 400 mg na odmerek	odvisno od vrste okužbe

### Starejši bolniki

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

### Bolniki z ledvično in jetrno okvaro

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki pri bolnikih z ledvično okvaro:

<b>očistek kreatinina [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>serumske vrednosti kreatinina [μmol/l]</b>	<b>intravenski odmerki [mg]</b>
> 60	< 124	glej običajno odmerjanje
30 – 60	124 do 168	200 – 400 mg vsakih 12 h
< 30	> 169	200 – 400 mg / 24 h
bolniki na hemodializi	> 169	200 – 400 mg / 24 h (po dializi)
bolniki na peritonealni dializi	> 169	200 – 400 mg vsakih 24 h

Bolnikom z jetrno okvaro odmerkov ni treba prilagajati.

Odmerjanja pri otrocih z ledvično in/ali jetrno okvaro niso proučevali.

### Način uporabe

Zdravilo Ciprobay je treba pred uporabo vizualno preveriti. Če je raztopina motna, se je ne sme uporabiti.

Ciprofloksacin je treba infundirati intravensko. Pri otrocih traja infundiranje 60 minut.

Pri odraslih bolnikih traja infundiranje zdravila Ciprobay 400 mg/200 ml raztopina za infundiranje 60 minut oz. 30 minut, če se infundira zdravilo Ciprobay 200 mg/100 ml raztopina za infundiranje. Počasno infundiranje v veliko veno bo zmanjšalo tveganje za vnetje vene, postopek bo za bolnika bolj primeren.

Raztopino za infundiranje se lahko infundira neposredno ali v dodatku z drugimi kompatibilnimi raztopinami za infundiranje (glejte poglavje 6.6).

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge kinolone ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### 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 izolat za fluorokinolone odporne *Neisseria gonorrhoeae*.

Za zdravljenje epididimo-orhitisa in medenične vnetne bolezni, se sme empirično uporabiti ciprofloksacin le v kombinaciji z drugimi ustreznimi antibakterijskimi zdravili (npr. cefalosporinom), razen če se lahko izključi na ciprofloksacin odporno *Neisseria gonorrhoeae*. Če po treh dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba zdravljenje ponovno pretehtati.

##### Okužbe sečil

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

##### Intraabdominalne okužbe

Podatki o učinkovitosti ciprofloksacina 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 treba 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/mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada.

##### Pediatrična populacija

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 pokazale, 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 (glejte poglavje 4.8).

#### *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.

#### *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 celo v prvih 48 urah zdravljenja s ciprofloksacinom pojavi tendinitis ali ruptura kite (predvsem Ahilove tetive), včasih obojestransko. Vnetje in ruptura kite se lahko pojavijo celo do nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja s ciprofloksacinom. Tveganje za tendinopatijo je lahko povečano pri starejših bolnikih ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavijo znaki tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje), je treba prenehati zdravljenje s ciprofloksacinom. Prizadeto okončina je treba razbremeniti. Ciprofloksacin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z miastenijo gravis, ker se simptomi lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

#### Motnje vida

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

#### 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 ciprofloksacin tako kot drugi kinoloni povzroča konvulzije in znižuje prag zanje. Poročali so o primerih epileptičnih napadov. Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja, ki so nagnjeni k pojavljanju konvulzij, je treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo konvulzije, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti (glejte poglavje 4.8). Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina. V redkih primerih lahko depresija ali psihoza napredujeta do samomorilnih težej/misli ki privedejo do poskusov samomora ali samomora. Če se pojavijo taki primeri 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 oslabelost; 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 oslabelost; da bi preprečili nastanek ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

#### Srčne bolezni

Pri uporabi fluorokinolonov, tudi ciprofloksacina, je potrebna previdnost pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT kot so npr:

- prirojen sindrom podaljšanega intervala QT
- sočasna uporaba zdravil, za katere je znano da podaljšajo interval QT (tj. antiaritmiki skupine IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki)
- nekorrigirano elektrolitsko neravnovesje (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- srčne bolezni (npr. popuščanje srca, miokardni infarkt, bradikardija).

Starejši bolniki in ženske so lahko bolj občutljive na zdravila, ki podaljšajo interval QT. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost pri uporabi fluorokinolonov, tudi ciprofloksacina.

(glejte poglavja 4.2 Starejši bolniki, 4.5, 4.8 in 4.9).

#### Hipoglikemija

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

#### 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.

#### Moteno delovanje ledvic

Ker se ciprofloksacin izloča nespremenjen predvsem preko ledvic, je potrebno prilagoditi odmerek pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic, kot je opisano v poglavju 4.2, da se preprečijo neželeni učinki zaradi kopičenja ciprofloksacina.

#### 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 zvečanje serumskih koncentracij sočasno danih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo tega encima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). 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). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana.

#### 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.

#### Reakcije na mestu injiciranja

Po intravenski uporabi ciprofloksacina se lahko pojavijo lokalne reakcije. Reakcije so bolj pogoste, če se ciprofloksacin infundira 30 minut ali manj. Lokalne kožne reakcije izginejo hitro po koncu infundiranja. Nadaljnja intravenska uporaba ni kontraindicirana, razen če se reakcije ponovijo ali se zdravstveno stanje poslabša.

#### Vsebnost natrijevega klorida

Zdravilo vsebuje natrij, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (npr. bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem, ledvičnim popuščanjem, nefrotskim sindromom) (za vsebnost natrijevega klorida glejte poglavje 2).

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

#### Vpliv drugih zdravil na ciprofloksacin

##### Zdravila za katera je znano, da podaljšajo interval QT

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

##### 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 (zvečanje  $C_{\max}$ : 7-kratno, razpon: 4- do 21-kratno, zvečanje AUC: 10-kratno, razpon: 6- do 24-kratno). Z zvečanjem 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.

### Ciklosporin

Pri sočasni uporabi ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo ciklosporin, so opazili prehodno zvečanje serumske koncentracije kreatinina. Pri teh bolnikih je potrebno redno (dvakrat na teden) spremljati serumske koncentracije kreatinina.

### Antagonisti vitamina K

Sočasna uporaba ciprofloksacina in antagonista vitamina K lahko zveča antikoagulacijski učinek varfarina. Tveganje je odvisno od okužbe, starosti in splošnega stanja bolnikov, zato je v teh pogojih težko oceniti vpliv ciprofloksacina na povečanje INR (International Normalised Ratio). Med zdravljenjem in kmalu po sočasni uporabi ciprofloksacina in antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenpropukumon ali fluindion) je treba pogosteje določati vrednosti INR.

### Duloksetin

V kliničnih študijah je bilo dokazano, da sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci izoencima CYP450 1A2 kot je fluvoksamin, lahko poveča AUC in  $C_{\max}$  duloksetina. Čeprav ni na voljo kliničnih podatkov glede možnih interakcij s ciprofloksacinom, se pri sočasni uporabi lahko pričakujejo podobni učinki (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 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).

### Lidokain

Na zdravih prostovoljcih je bilo dokazano, da sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo lidokain, in ciprofloksacina, ki je zmerni zaviralec izoencima CYP450 1A2, zmanjša očistek intravenskega lidokaina za 22 %. Čeprav so zdravljenje z lidokainom dobro prenašali, se pri sočasni uporabi zaradi možnih interakcij s ciprofloksacinom lahko pojavijo neželeni učinki.

### 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).

### Sildenafil

Pri zdravih prostovoljcih sta bili po peroralni uporabi 50 mg sildenafilu sočasno s 500 mg ciprofloksacina vrednosti  $C_{max}$  in AUC sildenafilu približno dvakrat večji. Pri sočasnem predpisovanju ciprofloksacina in sildenafilu je potrebna previdnost; upoštevati je treba tveganja in koristi.

### Agomelatin

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

### Zolpidem

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

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatki 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 sklepne 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 ciprofloksacina med dojenjem ne sme uporabljati.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so največkrat poročali, so navzea, driska, bruhanje, prehodno zvišanje vrednosti transaminaz, izpuščaj in reakcije na mestu injiciranja in infundiranja.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja z zdravilom Ciprobay (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>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			
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		eozinofilija	levkopenija anemija nevtropenija levkocitoza trombocitopenija trombocitemija	hemolitična anemija agranulocitoza pancitopenija (smrtno nevarna) depresija kostnega mozga (smrtno nevarna)	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			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>		zmanjšan apetit	hiperglikemija hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)		
<b>Psihiatrične motnje</b>		psihomotorična hiperaktivnost/ agitacija	zmedenost in dezorientiranost anksiozna reakcija nočne more depresija (ki lahko privedejo do samomorilnih teženj/misli ali poskusov samomora in samomora (glejte poglavje 4.4) halucinacije	psihotične reakcije (ki lahko privedejo do samomorilnih teženj/misli ali poskusov samomora in samomora (glejte poglavje 4.4)	manija, tudi hipomanija
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol omotica motnje spanja motnje okusa	parestezija in disestezija hipoestezija tremor konvulzije (tudi epileptični napadi) (glejte poglavje 4.4) vrtočlavica	migrena motnje koordinacije motnje ravnotežja motnje vohanja intrakranialna hipertenzija in cerebralni pseudotumor	periferna nevropatija in polinevropatija (glejte poglavje 4.4)
<b>Očesne bolezni</b>			motnje vida (npr. diplopija)	motnje zaznavanja barv	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			zvonjenje v ušesih oglušitev/motnje sluha		
<b>Srčne bolezni</b>			tahikardija		ventrikularne aritmije in torsades de pointes (poročali)

<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)
					predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT) podaljšanje intervala QT na EKG (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
<b>Žilne bolezni</b>			vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			dispneja (tudi astmatsko stanje)		
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea driska	bruhanje bolečine v trebuhu dispepsija flatulenca	kolitis zaradi jemanja antibiotikov (zelo redko z možnim smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4)	pankreatitis	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		prehodno zvišanje vrednosti transaminaz zvišanje vrednosti bilirubina	jetna okvara holestatski ikterus hepatitis	jetna nekroza (zelo redko napreduje v smrtno nevarno jetno odpoved) (glejte poglavje 4.4)	
<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 nevaren) toksična epidermalna nekroliza (lahko smrtno nevarna)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), z zdravili povzročena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi znaki ( <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
<b>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsni koši) artralgija	mialgija artritis zvečanje mišičnega tonusa in krči	mišična oslabelost tendinitis raztrganine tetiv (predvsem Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4) poslabšanje	

<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)
				miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
<b>Bolezni sečil</b>		ledvična okvara	ledvična odpoved hematurija kristaluriya (glejte poglavje 4.4) tubulointersticijski nefritis		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	reakcije na mestu injiciranja in infundiranja (samo pri intravenski aplikaciji)	astenija zvišana telesna temperatura	edem znojenje (hiperhidroza)		
<b>Preiskave</b>		zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zvišane vrednosti amilaze		zvišane vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K)

V podskupini bolnikov, ki so se zdravili intravensko ali sekvenčno (intravensko, nato peroralno), so se pogosteje pojavili naslednji neželeni učinki:

pogosti	bruhanje, prehodno zvišanje vrednosti transaminaz, izpuščaj
občasni	trombocitopenija, trombocitemija, zmedenost in dezorientiranost, halucinacije, parestezija in disestezija, konvulzije, vrtoglavica, motnje vida, oglušitev, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prehodna jetrna okvara, holestatska zlatenica, ledvična odpoved, edem
redki	pancitopenija, depresija kostnega mozga, anafilaktični šok, psihotične reakcije, migrena, motnje vonja, okvara sluha, vaskulitis, pankreatitis, jetrna nekroza, petehije, pretrganje kite

#### Pediatrična populacija

Pogostnost pojava zgoraj omenjene artropatije (artralgija, artritis), 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](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## 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, konvulzije, 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, npr. izpiranje želodca, ki mu sledi uporaba medicinskega oglja, se priporoča nadzor ledvičnega delovanja, tudi pH in zakisanje seča, če je potrebno, da se prepreči kristalurijo. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Antacidi, ki vsebujejo kalcij ali magnezij, lahko pri prevelikem odmerjanju teoretično zmanjšajo absorpcijo ciprofloksacina. S hemodializo ali peritonealno dializo se lahko iz telesa odstrani le manjša količina ciprofloksacina (< 10 %).

V primeru prevelikega odmerjanja, je zdravljenje simptomatsko. Zaradi možnega podaljšanja intervala QT, je potrebno spremljanje EKG.

## 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 topoizomerozo II (DNK girazo) in topoizomerozo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNK.

#### Farmokokinetično/farmoakodinamično razmerje

Učinek je odvisen predvsem od razmerja med največjo serumsko koncentracijo ( $C_{max}$ ) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) ciprofloksacina za bakterijski patogen oziroma razmerja med površino pod krivuljo (AUC) in MIK.

#### Mehanizem odpornosti

*In vitro* študije so pokazale, da se odpornost na ciprofloksacin 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.

Neprepustnost in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za prenos zdravilne učinkovine iz celice z membransko črpalko, vplivajo na različno občutljivost za fluorokinolone, kar je odvisno od fizikalno-kemijskih lastnosti različnih zdravilnih učinkovin znotraj skupine ter afinitete transportnih sistemov do vsake posamezne zdravilne učinkovine. Vsi *in vitro* mehanizmi odpornosti so običajno opazni pri kliničnih izolatih. Mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo druge antibiotike npr. slabo permeabilne zunanje membrane (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 slednje od odpornih sevov:

*EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) priporočila*

<b>mikroorganizmi</b>	<b>občutljiva</b>	<b>odporna</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<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 velikimi 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. Nasvet izvedenca je nujno potreben, kjer je lokalna razširjenost odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva.

Razvrščanje specifičnih vrst bakterij 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>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> (\$)



<b>VRSTE, PRI KATERIH PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO PREDSTAVLJA TEŽAVO</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>INTRINZIČNO 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> <i>razen mikroorganizmov navedenih zgoraj</i>
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije</p> <p>+ stopnja odpornosti <math>\geq 50\%</math> v eni ali več državah Evropske unije</p> <p>(\$): 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 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.</p> <p>(2): Na meticilin odporni <i>S. aureus</i> zelo pogosto izraža vzporedno odpornost na flurokinolone. Stopnja odpornosti na meticilin je približno 20 do 50 % med vsemi stafilokoki in je običajno večja pri nozokomialnih izolatih.</p>

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po intravenski uporabi ciprofloksacina je povprečna največja serumska koncentracija ciprofloksacina ob koncu infundiranja. Farmakokinetika ciprofloksacina je linearna pri i.v. odmerkih do 400 mg.

Primerjava farmakokinetičnih parametrov pri i.v. uporabi zdravila dvakrat in trikrat na dan ne potrjuje kopičenja ciprofloksacina in njegovih presnovkov.

Pri 60-minutnem intravenskem infundiranju 200 mg ciprofloksacina ali po peroralni uporabi 250 mg ciprofloksacina na 12 ur je AUC enaka.

60-minutna infuzija 400 mg ciprofloksacina na vsakih 12 ur je bioekvivalentna 500 mg peroralnemu odmerku na 12 ur glede na AUC.

$C_{max}$  je po i.v. uporabi 400 mg ciprofloksacina v 60 minutah na vsakih 12 ur podobna kot pri peroralni uporabi odmerka 750 mg.

AUC je po 60-minutnem infundiranju 400 mg ciprofloksacina na vsakih 8 ur enaka kot pri 750 mg peroralnem odmerku na 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.

### Biotransformacija

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 izoencima CYP450 1A2.

### Izločanje

Ciprofloksacin se izloča večinoma nespremenjen skozi ledvice, preostanek pa z blatom.

<b>izločanje ciprofloksacina (% odmerka)</b>		
	<b>intravenska uporaba</b>	
	<b>seč</b>	<b>blato</b>
ciprofloksacin	61,5	15,2
presnovki (M1 – M4)	9,5	2,6

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 ledvične okvare zvečajo razpolovni čas ciprofloksacina tudi 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 visoka.

### Pediatrični bolniki

Podatki o farmakokinetiki pri pediatričnih bolnikih, 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 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

mlečna kislina, 20 odstotna raztopina  
natrijev klorid  
koncentrirana klorovodikova kislina  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

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

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

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost je dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi (15 °C do 25 °C). Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti, razen ko pri odpiranju in mešanju z raztopino za koinfuzijo ne obstaja tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če ni zdravilo uporabljeno takoj, je za shranjevanje in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

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

Primarna ovojnjina:

steklenica iz brezbarvnega stekla tipa 2 znotraj silikonizirana s sivim silikoniziranim klorobutilnim (folija prevlečena s PTFE) ali bromobutilnim zamaškom.

Pakiranje po 1 ali 5 steklenic po 200 ml raztopine za infundiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ciprofloksacin raztopina za infundiranje je kompatibilna z Ringerjevo raztopino, raztopino Ringerjevega laktata, 5 % in 10 % raztopino glukoze, 5 % in 10 % raztopino fruktoze. Če se raztopina ciprofloksacina za infundiranje meša s kompatibilnimi raztopinami za infundiranje, je treba to mešanico zaradi mikrobioloških razlogov in občutljivosti za svetlobo, uporabiti takoj po mešanju.

Ker je raztopina za infundiranje občutljiva za svetlobo, je treba steklenico z raztopino za infundiranje vzeti iz škatle tik pred uporabo. Pri dnevni svetlobi je njena učinkovitost zagotovljena 3 dni.

Samo za enkratno uporabo.

Če se zdravilo hrani pri nizkih temperaturah lahko pride do obarjanja, oborina pa se pri sobni temperaturi (15 °C - 25 °C) ponovno raztopi.

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

Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

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

Bayer d.o.o.  
Bravničarjeva 13  
SI - 1000 Ljubljana  
tel. 01 581 44 00  
faks 01 581 44 03

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

H/92/00382/039-040

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

Datum prve odobritve: 02.10.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 22.10.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.04.2016