

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka vsebuje 2 mg/ml ciprofloksacina (v obliki laktata).

Ena vrečka, napolnjena s 100 ml raztopine za infundiranje, vsebuje 200 mg ciprofloksacina (v obliki laktata).

Ena vrečka, napolnjena z 200 ml raztopine za infundiranje, vsebuje 400 mg ciprofloksacina (v obliki laktata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

- Glukoza (glejte poglavje 4.4).
 - 100 ml vrečka: vsebuje 5 g glukoze na vrečko (glejte poglavje 4.4)
 - 200 ml vrečka: vsebuje 10 g glukoze na vrečko (glejte poglavje 4.4)

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 3,5 do 4,6, njena osmolarnost pa je približno 310 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/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 gramnegativne 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 gramnegativne bakterije
- okužbe sečil
- okužbe genitalij
 - epididimo-orhitis, tudi če ga povzroča občutljiva bakterija *Neisseria gonorrhoeae*
 - medenična vnetna bolezen, tudi če jo povzroča občutljiva bakterija *Neisseria gonorrhoeae*

- okužbe prebavil (npr. potovalna driska)
- intraabdominalne okužbe
- okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije
- maligno vnetje zunanjega ušesa
- okužbe kosti in sklepov
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporablja pri zdravljenju bolnikov z nevtropenijo, ki imajo povišano telesno temperaturo in pri katerih obstaja sum, da je posledica te bakterijsko vnetje.

Otroci in mladostniki

- akutna pljučna infekcija cistične fibroze, ki jo povzroča bakterija *Pseudomonas aeruginosa*
- zapletene okužbe sečil in pielonefritis
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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 jih povzročijo določene bakterije (npr. *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 zunanjega 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)
	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 gramnegativne 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 bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Otroci in mladostniki

indikacije	dnevni odmerki (mg)	skupno trajanje zdravljenja (tudi peroralno zdravljenje takoj, ko je možno)
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 bakteriji <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

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

Okvarjeno delovanje ledvic in jeter

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

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

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerkov ni treba prilagajati.

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

Način uporabe

Zdravilo Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje 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 Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za

infundiranje 60 minut za infundiranje 400 mg zdravila oz. 30 minut za infundiranje 200 mg zdravila. Počasno infundiranje v veliko veno bo zmanjšalo tveganje za vnetje vene, postopek bo za bolnika manj nelagodan.

Raztopino za infundiranje se lahko infundira neposredno ali v dodatku z drugimi kompatibilnimi raztopinami za infundiranje (glejte poglavje 6.2).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude okužbe in mešane okužbe z grampozitivnimi in anaerobnimi patogeni

Ciprofloksacin ni primeren kot monoterapija za zdravljenje hudih okužb in okužb, ki bi jih lahko povzročili grampozitivni ali anaerobni patogeni. V teh primerih je treba sočasno s ciprofloksacinom uporabiti tudi druga ustrezna antibakterijska zdravila.

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

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

Okužbe spolovil

Epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroča na fluorokinolone odporna bakterija *Neisseria gonorrhoeae*.

Za epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen, se sme empirično uporabiti ciprofloksacin samo v kombinaciji z ustreznim antibakterijskim zdravilom (npr. cefalosporinom), razen če se lahko izključi na ciprofloksacin odporno bakterijo *Neisseria gonorrhoeae*. Če po treh dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba o zdravljenju ponovno razmisliti.

Okužbe sečil

Odpornost bakterije *Escherichia coli* – najpogostejšega povzročitelja okužb sečil - na fluorokinolone se razlikuje po Evropski uniji. Zdravnikom svetujemo, naj upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti bakterije *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 temelji na *in-vitro* občutljivosti in podatkov pridobljenih iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkov pridobljenih pri ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada.

Otroci in mladostniki

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

cistične fibroze in/ali hudih okužb pri otrocih in mladostnikih.

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

Okužbe dihal pri cistični fibrozi

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

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.

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

Preobčutljivostne reakcije

V nekaterih primerih se preobčutljivostne in alergijske reakcije, vključno z anafilaktično in anafilaktoidno reakcijo pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina (glejte poglavje 4.8) in so lahko življenjsko ogrožajoče. Če se pojavi taka reakcija, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti in ustrezno ukrepati.

Mišično-skeletni sistem

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

Včasih se lahko po zdravljenju s ciprofloksacinom (v prvih 48 urah zdravljenja) pojavi tendinitis ali ruptura kite (predvsem Ahilove tetive), včasih obojestransko. Vnetje ali ruptura kite se lahko pojavijo tudi do nekaj mesecev po zaključku zdravljenja s ciprofloksacinom. Tveganje za tendinopatijo je lahko povečano pri starejših bolnikih in pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

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

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

Težave z vidom

Če pride do okvare vida ali do kakršnihkoli učinkov, ki vplivajo na oči, se je potrebno nemudoma posvetovati s specialistom za oči (oftalmologom).

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 krče in znižujejo prag zanje. Poročali so o primerih epileptičnih napadov. Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja, ki so nagnjeni k pojavljanju krčev je treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo krči, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti (glejte poglavje 4.8). Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina. V zelo redkih primerih lahko depresija ali psihoza napreduje do samomorilskih nagnjenj/misli, ki privedejo do poskusov samomora ali samomora. V takih primerih je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti.

Pri bolnikih, ki so prejeli ciprofloksacin, so poročali o polinevropatiji (na osnovi nevroloških simptomov, npr. bolečina, žarenje, senzorične motnje ali mišična 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, vključno s ciprofloksacinom, je potrebna previdnost pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT. Ti dejavniki so npr.:

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

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

(Glejte poglavje 4.2 Starejši bolniki, 4.5, 4.8 in 4.9).

Hipoglikemija

Kot tudi pri ostalih kinolinah, so poročali o primerih hipoglikemije, najpogosteje pri sladkornih bolnikih, pretežno pri starejši populaciji. Pozorno spremljanje sladkorja v krvi se priporoča pri vseh sladkornih bolnikih (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 bakterij *Staphylococcus* in *Pseudomonas*.

Citokrom P450

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

Metotreksat

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

Interakcije s testi

Pri bolnikih, ki jemljejo ciprofloksacin so lahko *in vitro* bakteriološki testi učinkovitosti ciprofloksacina proti bakteriji *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.

Obremenitev z glukozo

Zdravilo Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 5 g glukoze v 100 ml raztopine za infundiranje in 10 g glukoze v 200 ml raztopine za infundiranje, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen.

Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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 prejema 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 ciprofloksacin zveča serumsko koncentracijo ciprofloksacina.

Omeprazol

Sočasna uporaba ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo omeprazol, rahlo zmanjša C_{max} in AUC ciprofloksacina.

Vpliv ciprofloksacina na druga zdravila

Tizanidin

Tizanidina se ne sme uporabljati sočasno s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji se je pri zdravih prostovoljcih, ki so sočasno s tizanidinom prejeli tudi ciprofloksacin zvečala serumska koncentracija tizanidina (zvišanje C_{max} : 7-kratno, razpon: 4- do 21-kratno, zvišanje AUC: 10-kratno, razpon: 6- do 24-kratno). Z zvišanjem serumske koncentracije tizanidina sta bila povezana izrazit hipotenzivni in sedativni učinek.

Metotreksat

Ledvično tubulno izločanje metotreksata je pri sočasni uporabi ciprofloksacina lahko 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 nezaželeno 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 njegov antikoagulacijski učinek. 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.

Glibenklamid

V nekaterih primerih sočasna uporaba ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo glibenklamid, lahko poveča delovanje glibenklamida (hipoglikemija).

Duloksetin

V kliničnih študijah je bilo dokazano, da sočasna uporaba duloksetina z močnimi inhibitorji izoencima CYP450 1A2 kot je fluvoksamin, lahko poveča AUC in C_{max} duloksetina. Čeprav ni na voljo nobena klinična študija 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} za 60 % in AUC ropinirola za 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 inhibitor 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 in klozapina so se zvečale serumske koncentracije klozapina za 29 % in N-desmetilklozapina za 31 %. Priporoča se klinično spremljanje bolnika in ustrezna prilagoditev odmerkov klozapina med zdravljenjem in po koncu zdravljenja 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.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah, ki so na voljo, ne kažejo malformacij ali fetoneonatalne toksičnosti. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri mladih in prenatalnih živalih, ki so bile izpostavljene kinolonom, so opazili učinke na nerazvitem hrustancu, zato se možnosti poškodb sklepnega hrustanca pri nerazvitih organizmih/fetusih ne da zanesljivo izključiti (glejte poglavje 5.3). Zaradi varnostnih ukrepov se je po možnosti treba izogibati uporabi ciprofloksacina med nosečnostjo.

Dojenje

Ciprofloksacin se izloča v materino mleko.

Zaradi možnega tveganja za poškodbe sklepov se ciprofloksacin med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja z zdravilom ciprofloksacin (peroralno, intravensko in sekvenčno zdravljenje) so razvrščeni po pogostnosti. Pri pogostnosti so upoštevani podatki o peroralni in intravenski uporabi ciprofloksacina.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov so razvrščene takole:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki (< 1/10000)

Ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	Redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	Zelo redki $< 1/10.000$	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni			glivične superinfekcije	kolitis, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov (zelo redko z možnim smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			eozinofilija	levkopenija, anemija, nevtropenija, levkocitoza, trombocitopenija, trombocitemija	hemolitična anemija, agranulocitoza pancitopenija (smrtno nevarna), depresija kostnega mozga (smrtno nevarna)	
Bolezni imunskega sistema				alergijska reakcija alergijski edem/angioedem	anafilaktična reakcija anafilaktični šok (smrtno nevaren) (glejte poglavje 4.4) reakcija, podobna serumski bolezni	
Presnovne in prehranske motnje			Anoreksija Zmanjšan apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija		
Psihiatrične motnje			psihomotorična hiperaktivnost/ agitacija	zmedenost in dezorientiranost anksiozna reakcija nočne more depresija (ki lahko privede 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)	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja			glavobol omotica, motnje spanja motnje okusa	parestezija in disestezija hipestezija tremor konvulzije (tudi epileptični napadi) (glejte poglavje 4.4) vrtoglavica	migrena motnje koordinacije motnje ravnotežja motnje vohalnega živca zvišan intrakranialni tlak in pseudocerebralni tumor	periferna nevropatija in polinevropatija (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni				motnje vida (npr. diplopija)	motnje zaznavanja barv	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				zvonjenje v ušesih oglušitev/motnje sluha		
Srčne bolezni				tahikardija		ventrikularne aritmije in torsades de pointes* (poročali predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT) podaljšanje intervala QT na EKG (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni				vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja (tudi astmatsko stanje)		
Bolezni prebavil		slabost driska	bruhanje bolečine v trebuhu dispepsija flatulenca		pankreatitis	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišanje vrednosti transaminaz zvišanje vrednosti bilirubina	jetrna okvara holestatski ikterus hepatitis	jetrna nekroza (zelo redko napreduje v smrtno nevarno jetrno odpoved) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaji srbenje koprivnica	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije multiformni eritem nodozni eritem Stevens-Johnsonov sindrom (lahko smrtno nevaren) toksična epidermalna nekroliza (lahko smrtno nevarna)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsnem košu) artralgija	mialgija artritis zvečanje mišičnega tonusa in krči	mišična oslabelost tendinitis raztrganine tetiv (predvsem Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4) poslabšanje miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni sečil			ledvična okvara	ledvična odpoved hematurija kristalurija (glejte poglavje 4.4) tubulointersticijski nefritis		

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu injiciranja in infuzije (samo pri intravenski uporabi)	astenija zvišana telesna temperatura	edem znojenje (hiperhidroza)		
Preiskave			zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	zvišane vrednosti amilaze		zvišane vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonistami 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 transamina, 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 vohalnega živca, okvara sluha, vaskulitis, pankreatitis, jetrna nekroza, petehije, raztrganine tetiv

Pediatrični bolniki

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

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 Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)8 2000 510

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, in če je potrebno za zaščito pred kristalurijo tudi nadzor pH in kislosti seča. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Antacidi, ki vsebujejo kalcij ali magnezij lahko zmanjšajo absorpcijo prekomernega odmerka 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 topoisomerozo II (DNK girazo) in topoisomerozo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popraviljanje in rekombinacijo bakterijske DNK.

Razmerje farmokinetike/farmoakodinamike:

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

Mehanizem odpornosti

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

*Neprepustnosti in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za prenos zdravilne učinkovine iz celice z membransko črpalko, vplivata na različno občutljivost na 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. prepustne pregrade (običajno pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*) in membranske črpalke lahko vplivajo na občutljivost na ciprofloksacin.*

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

Spekter protibakterijske učinkovitosti:

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

EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) priporočila

Mikroorganizem	Klinična MIC Mejne vrednosti (mg/l)		
	O (\leq)	R (\geq)	ECOFF
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	1	0,125
<i>Pseudomonas</i>	0,5	1	0,5
<i>Acinetobacter</i>	1	1	1

Mikroorganizem	Klinična MIC Mejne vrednosti (mg/l)		
	O (≤)	R (≥)	ECOFF
<i>Staphylococcus</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus</i> , koagulaza-negativni	-	-	ND
<i>Enterococcus</i>	-	-	4
<i>Streptococcus A, B, C in G</i>	-	-	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	2	2
<i>Viridans Streptococci</i>	-	-	ND
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5	0,064
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	0,5	0,125
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	0,03	0,06	0,016
<i>Neisseria meningitidis</i> *	0,03	0,06	0,016
grampozitivni anaerobi razen bakterije <i>Clostridium difficile</i>	-	-	ND
gramnegativni anaerobi	-	-	ND
* Mejna vrednost velja le za uporabo pri profilaksi meningokokne bolezni. O: občutljivi, R: rezistentni ND: ni določeno. ECOFF: običajna epidemiološka razmejitvena točka za nadzor odpornosti. -: testiranje občutljivosti ni priporočljivo, ker je vrsta neprimerna za zdravljenje s tem zdravilom.			

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

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

SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE
<u>aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasturella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobinculus</i>
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)

VRSTE, PRI KATERIH PRIDOBLENA ODPORNOST LAHKO PREDSTAVLJA TEŽAVO
<u>aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Streptococcus spp.</i> , vključno s <i>S. pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> *(2)
<u>aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter spp.</i> ⁺ * <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
NARAVNO ODPORNI ORGANIZMI
<u>aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> razen mikroorganizmov navedenih zgoraj
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Ključ: * klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije + stopnja odpornosti ≥ 50 % v eni ali več državah Evropske unije (\$): naravna delna občutljivost v odsotnosti pridobljenega mehanizma odpornosti (1): Študije so izvedli pri eksperimentalnih okužbah živali po inhalaciji spor <i>Bacillus anthracis</i> ; te študije so odkrile, da antibiotiki dani čimprej po izpostavitvi, preprečijo pojav bolezni, če zdravljenje zmanjša število spor v organizmu po infektivnem odmerku. Uporaba pri ljudeh se priporoča primarno na osnovi <i>in vitro</i> podatkov o občutljivosti in podatkov iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkov pridobljenih pri ljudeh. Dvomesечно zdravljenje s peroralnimi oblikami ciprofloksacina pri ljudeh v odmerkih 500 mg dvakrat na dan, naj bi bila učinkovita zaščita pred okužbo z vraničnim prisadom pri ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada. (2): Na meticilin odporna bakterija <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 višja pri nozokomialnih izolatih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po intravenskem infundiranju ciprofloksacina je povprečna največja koncentracija v serumu dosežena na koncu infundiranja. Farmakokinetika ciprofloksacina je bila v razponu odmerkov do 400 mg intravensko linearna.

Primerjava farmakokinetičnih parametrov pri shemi intravenske uporabe dvakrat na dan in trikrat na dan ni pokazala znakov kopičenja ciprofloksacina in njegovih presnovkov.

60-minutna intravenska infuzija 200 mg ciprofloksacina ali peroralna uporaba 250 mg ciprofloksacina, oboje na 12 ur, je povzročila enakovredno površino pod krivuljo serumske koncentracije po času (AUC).

Glede AUC je bila 60-minutna intravenska infuzija 400 mg ciprofloksacina na 12 ur bioekvivalentna peroralnemu odmerku 500 mg na 12 ur.

Z intravenskim odmerkom 400 mg, apliciranim 60 minut na 12 ur, je bila dosežena podobna C_{max} , kot so jo ugotovili s peroralnim odmerkom 750 mg.

Glede AUC je bila 60-minutna infuzija 400 mg ciprofloksacina na 8 ur enakovredna shemi s 750 mg peroralno na 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 (tekočini mehurjev, ki jih povzroči kantaridin) in urogenitalni trakt (seč, prostata, endometrij), kjer skupna koncentracija preseže dosežene plazemske koncentracije.

Presnova

Znani so štirje presnovki ciprofloksacina, ki so jih odkrili v nizkih koncentracijah. To so desetilen ciprofloksacin (M1), sulfo ciprofloksacin (M2), okso ciprofloksacin (M3) in formil ciprofloksacin (M4). Presnovki *in vitro* 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.

izločanje Ciprofloksacina(% odmerka)		
	intravenska uporaba	
	seč	blato
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 okvare ledvic zvečajo razpolovni čas ciprofloksacina do 12 ur.

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

Pediatrični bolniki

Podatki o farmakokinetiki pri otrocih, so zelo omejeni.

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

Pri desetih otrocih s hudo sepso, mlajših od enega leta, je bila po 60-minutnem intravenskem infundiranju odmerka 10 mg/kg, C_{max} 6,1 mg/l (med 4,6 in 8,3 mg/l); pri otrocih v starosti od 1 do 5 let je bila C_{max} 7,2 mg/l (med 4,7 in 11,8 mg/l).

Vrednosti AUC so bile 17,4 mg*h/l (med 11,8 in 32,0 mg*/l) oz. 16,5 mg*/l (med 11,0 in 23,8 mg*/l) glede na starostno skupino.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podobno kot drugi kinoloni, je ciprofloksacin fototoksičen za živali pri klinično pomembni izpostavljenosti. Podatki o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti kažejo na šibak fotomutageni ali fototumorogeni učinek ciprofloksacina *in vitro* in pri 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

(S)-mlečna kislina
glukoza monohidrat
koncentrirana klorovodikova kislina za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

Če kompatibilnost z drugimi zdravili/raztopinami ni potrjena, je treba to raztopino za infundiranje vedno dati ločeno. Vidni znaki inkompatibilnosti so npr. precipitacija, motnost in sprememba barve.

Inkompatibilnost se pojavi pri vseh zdravilih/raztopinah za infundiranje, ki so fizikalno ali kemijsko nestabilne pri pH te raztopine (npr. penicilini, raztopine heparina), zlasti v kombinaciji z raztopinami, prilagojenimi na alkalen pH (pH raztopin ciprofloksacina: od 3,5 do 4,6).

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Pogoji shranjevanja zdravila po prvem odprtju so navedeni v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje je pakirana v plastičnem sistemu za zaprtje vsebnika (infuzijska vrečka) po 100 ml in 200 ml. Vsebnik je sestavljen iz naslednjih komponent:

- plastična vrečka
- cevni sistem z dvema vhodoma (enim za namestitev zdravila in enim za odmerjanje zdravila)
- ena zaporka za vrečko
- en ščitnik proti odvitju

Vsaka eno-odmerna infuzijska vrečka je zapečaten v več slojno zaščitno folijo, ki zagotavlja zaščito pred vlago in svetlobo.

Velikosti pakiranj 10 in 50 vrečk Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje v 100-ml vrečkah.

Velikosti pakiranj 10 in 30 vrečk Ciprofloksacin Infomed Fluids 2 mg/ml raztopina za infundiranje v 200-ml vrečkah.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za infundiranje je občutljiva na svetlobo, zato je treba vrečke za infundiranje vzeti iz škatle šele tik pred uporabo. Na dnevni svetlobi je polna učinkovitost raztopine zagotovljena za obdobje treh dni.

Samo za enkratno uporabo.

Pri nižjih temperaturah se lahko pojavi precipitacija, vendar pride na sobni temperaturi (od 15 do 25°C) do ponovne raztopitve.

Neporabljeno raztopino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Infomed Fluids SRL
50 Theodor Pallady blvd., District 3,
032266 Bucharest, Romunija
Tel: +40 21 345 02 22
Fax: +40 21 345 3185
E-mail: office@infomedfluids.ro

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/00384/001 (10 vrečk s 100 ml)
H/14/00384/002 (50 vrečk s 100 ml)
H/14/00384/003 (10 vrečk z 200 ml)
H/14/00384/004 (30 vrečk z 200 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.04.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 13.09.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.07.2018