

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciprobay 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

podolgovate, bele do blede rumene tablete z razdelilno zarezo in oznako CIP 500 na eni strani ter z napisom BAYER na drugi strani

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprobay 500 mg filmsko obložene tablete se uporablja za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Pred začetkom zdravljenja je potrebno posebno pozornost nameniti podatkom o odpornosti na ciprofloksacin.

Upoštevati je treba uradne smernice o pravilni uporabi protibakterijskih zdravil.

Odrasli

- okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
 - akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni. Zdravilo Ciprobay se lahko uporablja za akutno poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna.
 - bronhopulmonalne okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo ali bronhiektazijami
 - pljučnica
- kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
- akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa, zlasti če ga povzročajo po Gramu negativne bakterije
- okužbe sečil
 - nezapleteni akutni cistitis. Zdravilo Ciprobay se lahko uporablja za nezapleteni akutni cistitis samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna.
 - akutni pielonefritis
 - zapletene okužbe sečil
 - bakterijski prostatitis
- okužbe spolovil
 - gonokokni uretritis in cervicitis, ki ju povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orhitis, vključno s primeri, ki jih povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*
 - medenična vnetna bolezen, vključno s primeri, ki jih 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 zunanjšega ušesa
- okužbe kosti in sklepov
- preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča *Neisseria meningitidis*
- inhalacijski vranični prisad (profilaksa po izpostavitvi povzročitelju in zdravljenje)

Ciprofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo.

Otroci in mladostniki

- bronhopulmonalne okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo, ki jih povzroča *Pseudomonas aeruginosa*
- zapletene okužbe sečil in akutni pielonefritis
- inhalacijski vranični prisad (profilaksa po izpostavitvi povzročitelju in zdravljenje)

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.

Za zdravljenje okužb, ki so jih povzročili *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ali *Staphylococci*, so lahko potrebni večji odmerki ciprofloksacina in sočasna uporaba drugih ustreznih protibakterijskih zdravil.

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

Odrasli

indikacije		dnevni odmerki (mg)	skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
okužbe spodnjih dihal		500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
okužbe zgornjih dihal	akutno poslabšanje kroničnega sinusitisa	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
	kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
	maligno vnetje zunanjšega ušesa	750 mg dvakrat na dan	28 dni do 3 mesecev
okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)	nezapleteni akutni cistitis	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	3 dni
		Pri ženskah v premenopavzi se lahko uporabi 500 mg enkrat na dan	

indikacije	dnevni odmerki (mg)	skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
	zapleten cistitis, akutni pielonefritis	500 mg dvakrat na dan 7 dni
	zapleten pielonefritis	500 mg do 750 mg dvakrat na dan najmanj 10 dni, v posebnih primerih je lahko podaljšano za več kot 21 dni (npr. absces)
	bakterijski prostatitis	500 mg do 750 mg dvakrat na dan 2 do 4 tednov (akutni) do 4 do 6 tednov (kronični)
okužbe spolovil	gonokokni uretritis in cervicitis, ki ju povzroča občutljiva <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg enkrat na dan 1 dan (enkratni odmerek)
	epididimo-orhitis in medenična vnetna bolezen, vključno s primeri, ki jih povzroča občutljiva <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg do 750 mg dvakrat na dan najmanj 14 dni
okužbe prebavil in intraabdominalne okužbe	driska, ki jo povzročajo bakterije, tudi iz vrste <i>Shigella</i> spp., ne pa <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1 in empirično zdravljenje hude potovalne driske	500 mg dvakrat na dan 1 dan
	driska, ki jo povzroča <i>Shigella dysenteriae</i> tipa 1	500 mg dvakrat na dan 5 dni
	driska, ki jo povzroča <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvakrat na dan 3 dni
	tifusna vročica	500 mg dvakrat na dan 7 dni
	intraabdominalne okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije	500 mg do 750 mg dvakrat na dan 5 do 14 dni
okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	7 do 14 dni
okužbe kosti in sklepov	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	največ 3 mesece
okužbe pri nevtropeničnih bolnikih s povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo Ciprofloksacin je treba dati hkrati z ustreznim protibakterijskim zdravilom(i) v skladu z veljavnimi smernicami.	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	zdravljenje je treba nadaljevati ves čas nevtropenije
preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg enkrat na dan	1 dan (enkratni odmerek)

indikacije	dnevni odmerki (mg)	skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)
inhalacijski vranični prisad (profilaksa po izpostavitvi povzročitelju in zdravljenje) pri osebah, ki se lahko zdravijo peroralno, če je to klinično primerno; zdravljenje je treba začeti takoj po domnevni ali potrjeni izpostavitvi povzročitelju.	500 mg dvakrat na dan	60 dni od potrjene izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrična populacija

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

Starejši bolniki

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

Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic:

očistek kreatinina [ml/min/ 1,73m²]	serumske vrednosti kreatinina [µmol/l]	peroralni odmerki [mg]

> 60	< 124	glej običajno odmerjanje
30 – 60	124 do 168	250 – 500 mg vsakih 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 h
bolniki na hemodializi	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 h (po dializi)
bolniki na peritonealni dializi	> 169	250 – 500 mg vsakih 24 h

Bolnikom z okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati.

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

Način uporabe

Tablete se zaužije cele, z nekaj tekočine, ne glede na obroke hrane.

Z jemanjem na prazen želodec se pospeši absorpcija učinkovine. Tablet ciprofloksacina se ne sme jemati hkrati z mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (npr. s kalcijem obogaten pomarančni sok) (glejte poglavje 4.5).

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

Če je bolnik pozabil vzeti odmerek, ga naj vzame kadarkoli, vendar najkasneje 6 ur pred naslednjim načrtovanim odmerkom. Če je do naslednjega odmerka še manj kot 6 ur, naj pozabljenega odmerka ne vzame, ampak naj zdravljenje nadaljuje kot je predpisano, z naslednjim načrtovanim odmerkom. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na 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

Uporabi ciprofloksacina se je treba izogibati pri bolnikih, pri katerih so se v preteklosti med uporabo zdravil, ki vsebujejo kinolone ali fluorokinolone, pojavili resni neželeni učinki (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje teh bolnikov s ciprofloksacinom se sme uvesti le v primeru, da ni drugih možnosti zdravljenja, in po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji (glejte tudi poglavje 4.3).

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 protibakterijska zdravila.

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

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

Okužbe spolovil

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroča izolat za fluorokinolone odporne *Neisseria gonorrhoeae*.

Za zdravljenje gonokoknega uretritisa in cervicitisa se sme ciprofloksacin aplicirati samo če se lahko izključi za ciprofloksacin odporno *Neisseria gonorrhoeae*.

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

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.

Pričakuje se, da so posamezni odmerki ciprofloksacina, ki se lahko uporabljajo za zdravljenje nezapletenih cistitisov pri premenopavzalnih ženskah, manj učinkoviti kot dolgotrajno zdravljenje. Glede na povečano odpornost *Escherichia coli* na kinolone, je treba vse to še posebej upoštevati.

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 prisada

Uporaba pri ljudeh je odvisna od *in vitro* občutljivosti in podatkov pridobljenih iz poskusov 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 uradne 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 bolnikih s cistično fibrozo

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 omejene.

Zapletene okužbe sečil in pielonefritis

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

Preobčutljivostne reakcije

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

Dolgotrajni, onesposablajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih neželenih učinkov, ki so vplivali na različne organske sisteme, včasih na več hkrati (mišično-skeletni sistem, živčevje, duševno zdravje in čutila). Zdravljenje s ciprofloksacinom je treba prenehati takoj ob prvih znakih ali simptomih kakršnih koli resnih neželenih učinkov, bolniku pa je treba svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ki mu je zdravilo predpisal.

Tendinitis in ruptura kite

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. Tendinitis in ruptura kite (zlasti, a ne izključno, Ahilove tetive), včasih obojestransko, se lahko pojavita že v 48 urah po začetku zdravljenja s kinoloni in fluorokinoloni, o njiju pa so poročali tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja. Tveganje za tendinitis in rupturo kite je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi in pri tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Sočasni uporabi kortikosteroidov se je zato treba izogibati.

Ob prvem znaku tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje) je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prenehati in razmisliti o drugačnem zdravljenju. Prizadeto okončino ali okončine je treba ustrezno oskrbeti (npr. imobilizacija). Če se pojavijo znaki tendinopatije, se ne sme uporabiti kortikosteroidov.

Bolniki z miastenijo gravis

Zdravilo Ciprobay je treba uporabljati previdno pri bolnikih z miastenijo gravis, ker se simptomi bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8)

Aortna anevrizma in disekcija ter regurgitacija/inkompetenca srčne zaklopke

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo, zlasti pri starejših bolnikih, in za regurgitacijo aortne in mitralne zaklopke po vnosu fluorokinolonov. Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali prirojene bolezni srčne zaklopke ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije ali bolezni srčne zaklopke, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija

- tako za aortno anevrizmo in disekcijo kot za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. bolezni vezivnega tkiva, kot so Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlovov sindrom, Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis) ali dodatno
- za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. vaskularne bolezni, kot so Takayasujev arteritis ali velikocelični arteritis ali znana ateroskleroza ali Sjögrenov sindrom) ali dodatno
- za regurgitacijo/inkompetenco srčne zaklopke (npr. infektivni endokarditis),

se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Tveganje za aortno anevrizmo in disekcijo ter njuno rupturo se lahko poveča tudi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s sistemskimi kortikosteroidi.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč v primeru akutne dispneje, novega pojava palpitacij srca ali razvoja edema trebuha ali spodnjih okončin.

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).

Epileptični napadi

Znano je da ciprofloksacin tako kot drugi kinoloni povzroča konvulzije in znižuje prag zanje. Poročali so o primerih epileptičnih napadov. Pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja, ki so nagnjeni k pojavljanju epileptičnih napadov, je treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo epileptični napadi, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prenehati (glejte poglavje 4.8).

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli kinolone in fluorokinolone, so poročali o primerih senzorične ali senzorično-motorične polinevropatije, ki se je izražala kot parestezija, hipestezija, disestezija ali šibkost. Bolnikom, ki se zdravijo s ciprofloksacinom, je treba svetovati, da morajo pred nadaljevanjem zdravljenja obvestiti zdravnika, če se pojavijo simptomi nevropatije, npr. bolečina, žarenje, mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, da se prepreči razvoj potencialno ireverzibilnega stanja (glejte poglavje 4.8).

Psihiatrične reakcije

Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina. V redkih primerih lahko depresija ali psihoza napredujeta do samomorilnih teženj/misli, ki privedejo do poskusov samomora ali samomora. Če se pojavijo depresija, psihoze, samomorilne misli ali samopoškodovalno vedenje, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti.

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 podaljšane intervala QT
- sočasna uporaba zdravil, za katere je znano da podaljšajo interval QT (tj. antiaritmiki skupine IA in III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotiki)
- nekorrigirano elektrolitsko neravnovesje (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- srčne bolezni (npr. popuščenje 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).

Disglukemija

Kot pri drugih kinolonih so poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so se sočasno zdravili s peroralnimi antidiabetiki (npr. glibenklamid) ali z insulinom. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

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 prenehati 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 okvare jeter (glejte poglavje 4.8). V primeru znakov ali simptomov jetrne bolezni (npr. anoreksija, zlatenica, temen seč, srbenje ali napet trebuh), je treba zdravljenje prenehati.

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 povečanje 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.

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).

Pri sočasni uporabi ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo ciklosporin, so opazili prehodno povečanje 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 poveča 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, fenpropakumon 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, povečata 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 povečale 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, izrazil zaviralno 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 živalih in živalih, ki so bile izpostavljene kinolonom v prenatalnem obdobju, 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 strojev

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

4.8 Neželeni učinki

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

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.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivične okužbe			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		eozinofilija	levkopenija anemija nevtropenija levkocitoza trombocitopenija trombocitemija	hemolitična anemija agranulocitoza pancitopenija (življenjsko ogražajoča) depresija kostnega mozga (življenjsko ogražajoča)	
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija alergijski edem / angioedem	anafilaktična reakcija anafilaktični šok (življenjsko ogražajoča) (glejte poglavje 4.4) reakcija, podobna serumski bolezni	
Bolezni endokrinega sistema					sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	hiperglikemija hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)		hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4)

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Psihiatrične motnje*		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
Bolezni živčevja*		glavobol omotica motnje spanja motnje okusa	parestezija in disestezija hipoestezija tremor konvulzije (tudi epileptični napadi) (glejte poglavje 4.4) vrtoglavica	migrena motnje koordinacije motnje ravnotežja motnje vohanja intrakranialna hipertenzija in cerebralni psevdotumor	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	navzea driska	bruhanje bolečine v trebuhu dispepsija flatulenca	kolitis zaradi jemanja antibiotikov (zelo redko z možnim smrtnim izidom) (glejte poglavje	pankreatitis	

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1.000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10.000 do < 1/1.000	Zelo redki < 1/10.000	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
			4.4)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		prehodno zvišanje vrednosti transaminaz zvišanje vrednosti bilirubina	okvara jeter holestatski ikterus hepatitis	jetrna nekroza (zelo redko napreduje v življenjsko ogrožajočo odpoved jeter) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji srbenje koprivnica	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije erythema multiforme minor erythema nodosum Stevens-Johnsonov sindrom (lahko življenjsko ogrožajoč) toksična epidermalna nekroliza (lahko življenjsko ogražajoča)	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), z zdravili povzročena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi znaki (<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsnem košu) artralgijska	mialgija artritis povečanje 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		okvara ledvic	odpoved ledvic hematurija kristalurija (glejte poglavje 4.4) tubulointericijska i nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*		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 antagonisti vitamina K)

* V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposablajočih in potencialno ireverzibilnih resnih neželenih učinkov zdravila, ki so vplivali na

različne organske sisteme in čutila, včasih na več hkrati (vključno z učinki, kot so tendonitis, ruptura kite, artralgiya, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo, depresija, utrujenost, motnje spomina, motnje spanja ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).

** Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, so poročali o primerih aortne anevrizme in disekcije, ki jih včasih spremljajo zapleti v obliki rupture (vključno s smrtnim izidom), ter o primerih regurgitacije/inkompetence katere koli srčne zaklopke (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pogostnost pojava zgoraj omenjene artropatije (artralgiya, 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Simptomi prekomernega odmerjanja so: vrtoglavica, tremor, glavobol, utrujenost, konvulzije, halucinacije, zmedenost, neprijeten občutek v trebuhu, okvare ledvic in jeter in tudi kristaluriya 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 kristaluriya. 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 protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov ciprofloksacin zavira bakterijska encima topoizomerozo II (DNK girazo) in topoizomerozo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popraviljanje 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.

Mehanizen odpornosti

In vitro študije so pokazale, da se odpornost na ciprofloksacin razvije postopno in je pogosto posledica mutacij na ciljnih mestih DNK giraze in topoizomerase 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 učinkovine v skupini.

Neprepustnost in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za prenos učinkovine iz celice z membransko črpalko, vplivajo na različno občutljivost za fluorokinolone, kar je odvisno od fizikalno-kemijskih lastnosti različnih učinkovin znotraj skupine ter afinitete transportnih sistemov do vsake posamezne 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

mikroorganizmi	občutljiva	odporna
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Mejne vrednosti za nespecifične vrste*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

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).

SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE
<u>aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasturella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobinculus</i>
<u>drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE, PRI KATERIH PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO PREDSTAVLJA TEŽAVO
<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> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <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>
INTRINZIČNO ODPORNI ORGANIZMI
<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>
* klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije + stopnja odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah Evropske unije ($\$$): naravna vmesna občutljivost v odsotnosti pridobljene odpornosti (1): Študije so izvedli pri eksperimentalnih 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. (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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Po enkratnih odmerkih od 100 do 750 mg so največje serumske koncentracije med 0,56 in 3,7 mg/l. Serumske koncentracije naraščajo sorazmerno z odmerkom do 1000 mg.

Absolutna biološka uporabnost je približno 70 do 80 %.

Peroralni odmerki 500 mg dani vsakih 12 ur so pokazali, da je površina pod krivuljo serumska koncentracija/čas (AUC) enaka kot po 60-minutnem intravenskem infundiranju ciprofloksacina v odmerku 400 mg vsakih 12 ur.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Znani so štirje 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 izoenzima CYP450 1A2.

Izločanje

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

izločanje ciprofloksacina (% odmerka)

	peroralna uporaba	
	seč	blato
ciprofloksacin	44,7	25,0
presnovki (M1 – M4)	11,3	7,5

Ledvični očistek je 180–300 ml/kg/h, celotni telesni očistek pa 480–600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Hude okvare ledvic povečajo 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

Tabletno jedro:

mikrokristalna celuloza
krospovidon
koruzni škrob
magnezijev stearat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kot primarna ovojna se uporablja eden od naslednjih pretisnih omotov:

prozoren brezbarven ali bel neprosojen PVC/PVDC/aluminij pretisni omot
prozoren brezbarven ali bel neprosojen PP/aluminij pretisni omot
aluminij/aluminij pretisni omot

škafila s 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 ali 500 filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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/92/00382/013-024
H/92/00382/089-136

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

19.8.2021