

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ciprofloksacin Pfizer 250 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega klorida).

Ciprofloksacin Pfizer 500 mg:

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

Ciprofloksacin Pfizer 750 mg:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 750 mg ciprofloksacina (v obliki ciprofloksacinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ciprofloksacin Pfizer 250 mg:

Bele do skoraj bele filmsko obložene tablete okrogle oblike z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenima oznakama "F", "23" na obeh straneh razdelilne zareze na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi tablete na dva enaka odmerka.

Ciprofloksacin Pfizer 500 mg:

Bele do skoraj bele filmsko obložene tablete kapsulaste oblike z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako "F 22" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Ciprofloksacin Pfizer 750 mg:

Bele do skoraj bele filmsko obložene tablete kapsulaste oblike z vtisnjeno oznako "C" na eni strani in "93" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Filmsko obložene tablete Ciprofloksacin Pfizer so indicirane za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Posebno pozornost je treba pred začetkom zdravljenja nameniti razpoložljivim informacijam o odpornosti na ciprofloksacin.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno rabo protibakterijskih zdravil.

Odrasli

- Okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije

- poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni
- bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi ali bronhiektazijah
- pljučnica
- Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
- Akutno poslabšanje kroničnega sinuzitisa, zlasti če ga povzročajo gramnegativne bakterije
- Okužbe sečil
- Gonokokni uretritis in cervicitis
- Epididimo-orhitis, vključno s primeri, ki jih povzroča *Neisseria gonorrhoeae*
- Medenična vnetna bolezen, vključno s primeri, ki jih povzroča *Neisseria gonorrhoeae*

Če je domnevni ali potrjeni povzročitelj omenjenih okužb spolnih organov *Neisseria gonorrhoeae*, je še posebej pomembno dobiti lokalne podatke o prevalenci odpornosti na ciprofloksacin in občutljivost potrditi z laboratorijskim testiranjem.

- Okužbe prebavil (npr. potovalna driska)
- Intraabdominalne okužbe
- Okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije
- Maligno vnetje zunanega ušesa
- Okužbe kosti in sklepov
- Zdravljenje okužb pri nevtropeničnih bolnikih
- Preprečevanje okužb pri nevtropeničnih bolnikih
- Preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča *Neisseria meningitidis*
- Inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

Otroci in mladostniki

- Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi, ki jih povzroča *Pseudomonas aeruginosa*
- Zapletene okužbe sečil in pielonefritis
- Inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

Ciprofloksacin se lahko pri otrocih in mladostnikih uporablja tudi za zdravljenje hudih okužb, če presodite, da je to potrebno.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje je odvisno od indikacije, izrazitosti in mesta okužbe, občutljivosti povzročitelja/povzročiteljev za ciprofloksacin, delovanja bolnikovih ledvic, pri otrocih in mladostnikih pa tudi od telesne mase.

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

Zdravljenje okužb z nekaterimi bakterijami (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ali s stafilokoki) lahko zahteva večje odmerke ciprofloksacina in sočasno uporabo z drugimi ustreznimi protibakterijskimi zdravili.

Zdravljenje nekaterih okužb (npr. medenične vnetne bolezni, intraabdominalnih okužb, okužb pri nevtropeničnih bolnikih in okužb kosti in sklepov) lahko zahteva sočasno uporabo drugih ustreznih protibakterijskih zdravil, odvisno od vpletenih patogenov.

Odrasli

Indikacije		Dnevni odmerek v mg	Celotno trajanje zdravljenja (lahko vključno z uvodnim parenteralnim zdravljenjem s ciprofloksacinom)
Okužbe spodnjih dihal		500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	od 7 do 14 dni
Okužbe zgornjih dihal	Akutno poslabšanje kroničnega sinuzitisa	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	od 7 do 14 dni
	Kronično gnojno vnetje srednjega ušesa	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	od 7 do 14 dni
	Maligno vnetje zunanega ušesa	750 mg dvakrat na dan	od 28 dni do 3 mesece
Okužbe sečil	Nezapleteni cistitis	250 mg dvakrat na dan do 500 mg dvakrat na dan	3 dni
		Pri ženskah pred menopavzo je mogoče uporabiti en odmerek 500 mg	
	Zapleteni cistitis, nezapleteni pielonefritis	500 mg dvakrat na dan	7 dni
	Zapleteni pielonefritis	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	vsaj 10 dni, v nekaterih specifičnih okoliščinah (npr. pri abscesih) se lahko nadaljuje več kot 21 dni
	Prostatitis	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	od 2 do 4 tedne (akutni) do od 4 do 6 tednov (kronični)
Okužbe spolnih organov	Gonokokni uretritis in cervicitis	500 mg kot enkratni odmerek	1 dan (en odmerek)
	Epididimo-orhitis in vnetne bolezni v medenici	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	vsaj 14 dni
Okužbe prebavil in intraabdominalne okužbe	Driska, ki jo povzročajo bakterijski patogeni, vključno s <i>Shigella</i> spp. razen <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> tip 1	500 mg dvakrat na dan	5 dni

Indikacije	Dnevni odmerek v mg	Celotno trajanje zdravljenja (lahko vključno z uvodnim parenteralnim zdravljenjem s ciprofloksacinom)
Driska, ki jo povzroča <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvakrat na dan	3 dni
Tifus	500 mg dvakrat na dan	7 dni
Intraabdominalne okužbe, ki jih povzročajo gramnegativne bakterije	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	od 5 do 14 dni
Okužbe kože in mehkih tkiv	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	od 7 do 14 dni
Okužbe kosti in sklepov	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	največ 3 mesece
Zdravljenje ali preprečevanje okužb pri nevtropeničnih bolnikih: ciprofloksacin je treba uporabiti hkrati z ustreznim protibakterijskim zdravilom/protibakterijskimi zdravili v skladu z uradnimi smernicami.	500 mg dvakrat na dan do 750 mg dvakrat na dan	Zdravljenja je treba nadaljevati med celotnim obdobjem nevtropenije
Preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg kot enkratni odmerek	1 dan (en odmerek)
Inhalacijski vranični prisad – preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju pri osebah, ki lahko zdravilo jemljejo peroralno, kadar je to klinično ustrezno. Zdravilo je treba začeti uporabljati čim prej po domnevni ali potrjeni izpostavljenosti povzročitelju.	500 mg dvakrat na dan	60 dni od potrditve izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>

Otroci in mladostniki

Indikacije	Dnevni odmerek v mg	Celotno trajanje zdravljenja (lahko vključno z uvodnim parenteralnim zdravljenjem s ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan in največ 750 mg na odmerek	od 10 do 14 dni
Zapletene okužbe sečil in pielonefritis	10 mg/kg telesne mase dvakrat na dan do 20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan in največ 750 mg na odmerek	od 10 do 21 dni
Inhalacijski vranični prisad – preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju pri osebah, ki lahko zdravilo jemljejo peroralno, kadar je to	10 mg/kg telesne mase dvakrat na dan do 15 mg/kg telesne mase dvakrat na dan in največ 500 mg na odmerek	60 dni od potrditve izpostavljenosti <i>Bacillus anthracis</i>

klinično ustrezno. Uporaba zdravila se mora začeti čim prej po domnevni ali potrjeni izpostavljenosti povzročitelju.		
Druge hude okužbe	20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan in največ 750 mg na odmerek	Glede na vrsto okužbe

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom je treba odmerek določiti glede na izrazitost okužbe in očistek kreatinina.

Okvara ledvic ali jeter

Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic:

Očistek kreatinina [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinin v serumu [μmol/l]	Peroralni odmerek [mg]
> 60	< 124	glejte Običajno odmerjanje
30–60	124 do 168	250–500 mg na 12 ur
< 30	> 169	250–500 mg na 24 ur
Bolniki na hemodializi	> 169	250–500 mg na 24 ur (po dializi)
Bolniki na peritonealni dializi	> 169	250–500 mg na 24 ur

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Odmerjanje pri otrocih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter ni raziskano.

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti cele z nekaj tekočine. Vzeti jih je mogoče neodvisno od obrokov. Pri jemanju na prazen želodec se zdravilna učinkovina absorbira hitreje. Tablet ciprofloksacina se ne sme jemati z mlečnimi izdelki (npr. z mlekom, jogurtom) ali sadnimi sokovi, obogatenimi z minerali (npr. s pomarančnim sokom, obogatenim s kalcijem) (glejte poglavje 4.5).

V hudih primerih ali če bolnik ne more jemati tablet (npr. bolniki na enteralni prehrani), je zdravljenje priporočljivo začeti z intravenskim ciprofloksacinom, dokler ni mogoč prehod na peroralno uporabo.

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

Monoterapija s ciprofloksacinom ni primerna za zdravljenje hudih okužb in okužb, ki jih povzročajo grampozitivni ali anaerobni patogeni. Pri takšnih okužbah je treba ciprofloksacin uporabiti skupaj z drugimi ustreznimi protibakterijskimi zdravili.

Streptokokne okužbe (vključno s *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin zaradi nezadostne učinkovitosti ni priporočljiv za zdravljenje streptokoknih okužb.

Okužbe spolnih organov

Epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroči na fluorokinolon odporna *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloksacin je treba uporabiti skupaj z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom, razen če je mogoče izključiti proti ciprofloksacinu odporno *Neisseria gonorrhoeae*. Če po 3 dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba znova razmisliti o zdravljenju.

Intraabdominalne okužbe

Podatkov o učinkovitosti ciprofloksacina za zdravljenje intraabdominalnih okužb po kirurških posegih je malo.

Potovalna driska

Pri odločitvi glede uporabe ciprofloksacina je treba upoštevati informacije o odpornosti relevantnih patogenov na ciprofloksacin v obiskanih državah.

Okužbe kosti in sklepov

Ciprofloksacin je treba uporabiti v kombinaciji z drugimi protimikrobnimi zdravili, odvisno od mikrobioloških izvidov.

Inhalacijski vranični prisad

Uporaba pri človeku temelji na podatkih o občutljivosti *in vitro* ter na podatkih iz poskusov na živalih, skupaj z omejenimi podatki pri človeku. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne strokovno usklajene dokumente o zdravljenju vraničnega prisada.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih je treba ciprofloksacin uporabljati v skladu z uradnimi smernicami. Zdravljenje s ciprofloksacinom smejo uvesti le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze in/ali hudih okužb pri otrocih in mladostnikih.

Ciprofloksacin pri nerazvitih živalih povzroča artropatijo sklepov, ki nosijo težo.

Podatkih o varnosti iz randomizirane dvojno slepe študije uporabe ciprofloksacina pri otrocih (ciprofloksacin: n = 355, povprečna starost = 6,3 leta; primerjalna zdravila: n = 349, povprečna starost: 6,2 leta; razpon starosti = 1 do 17 let) so pokazali, da se z zdravilom domnevno povezana artropatija (glede na klinične znake in simptome) do 42. dneva pojavi 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 %. Povečanje pogostnosti pojava z zdravilom domnevno povezane artropatije s časom v nobeni skupini ni bilo statistično pomembno. Zaradi možnih neželenih učinkov na sklepe in/ali okoliška tkiva se sme zdravljenje začeti šele po skrbni oceni koristi in tveganja.

Bronhopulmonalne okužbe pri cistični fibrozi

V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 5 do 17 let. Izkušenj z zdravljenjem otrok, starih od 1 do 5 let, je manj.

Zapletene okužbe sečil in pielonefritis

Zdravljenje okužb sečil s ciprofloksacinom pride v poštev, kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil; temeljiti mora na mikrobioloških izvidih.

V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 1 do 17 let.

Druge specifične hude okužbe

Druge hude okužbe v skladu z uradnimi smernicami, ali po natančni oceni koristi in tveganja, kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, ali po neuspehu konvencionalnega zdravljenja in kadar mikrobiološki podatki upravičujejo uporabo ciprofloksacina.

Uporaba ciprofloksacina za zdravljenje drugih hudih okužb, razen zgoraj omenjenih, v kliničnih preskušanjih ni bila ocenjena in kliničnih izkušenj je malo. Zato je pri zdravljenju bolnikov s takšnimi okužbami potrebna previdnost.

Preobčutljivost

Že po enem samem odmerku se lahko pojavijo preobčutljivost in alergijske reakcije (glejte poglavje 4.8), vključno z anafilaksijo in anafilaktoidnimi reakcijami, ki so lahko smrtno nevarne. Če se pojavi takšna reakcija, je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Mišično-skeletni sistem

Ciprofloksacina se na splošno ne sme uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni/poškodb tetiv, ki so bile povezane z zdravljenjem s kinoloni. Kljub temu je mogoče ciprofloksacin, glede na mikrobiološke izvide povzročiteljev ter oceno razmerja koristi in tveganja, v zelo redkih primerih predpisati tem bolnikom za zdravljenje določenih hudih okužb. To še posebej velja v primeru neuspešnosti standardnega zdravljenja ali odpornosti bakterij, kadar mikrobiološki podatki upravičujejo uporabo ciprofloksacina.

Med uporabo ciprofloksacina se lahko že v prvih 48 urah zdravljenja pojavita tendinitis in pretrganje tetive (zlasti Ahilove tetive), včasih obojestransko. Do vnetja in pretrganja tetive lahko pride tudi še več mesecev po prenehanju zdravljenja s ciprofloksacinom. Tveganje za tendinopatijo je lahko večje pri starejših bolnikih in bolnikih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavi kakršenkoli znak tendinitisa (npr. boleča oteklina, vnetje), je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti. Poskrbeti je treba, da prizadeti ud miruje.

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

Fotosenzibilnost

Ciprofloksacin povzroča fotosenzibilnostne reakcije. Bolnikom, ki jemljejo ciprofloksacin, je treba naročiti, naj se med zdravljenjem izogibajo neposredni močni sončni svetlobi ali UV sevanju (glejte poglavje 4.8).

Osrednje živčevje

Znano je, da ciprofloksacin in drugi kinoloni izzovejo epileptične napade ali znižajo prag zanje.

Poročali so o primerih epileptičnega statusa. Pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja, ki so lahko nagnjeni h epileptičnim napadom, je treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo epileptični napadi, je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti (glejte poglavje 4.8). Psihiatrične reakcije se lahko pojavijo že po prvi uporabi ciprofloksacina. V redkih primerih lahko depresija ali psihoza napredujeta v razmišljanja o samomoru/samomorilne misli, ki vrh dosežejo v poskusu samomora ali izvedenem samomoru. Če pride do takšnih primerov, je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti. Pri bolnikih, ki so dobivali ciprofloksacin, so opisani primeri polinevropatije (na podlagi nevroloških simptomov, npr. bolečin, pekočega občutka, zaznavnih motenj ali šibkosti mišic, samih ali v kombinaciji).

Če se pojavijo simptomi nevropatije, vključno z bolečino, pekočim občutkom, mravljinčenjem, omrtvelostjo in/ali šibkostjo (glejte poglavje 4.8), je treba uporabo ciprofloksacina prekiniti, da bi preprečili nastanek ireverzibilne okvare.

Srčne bolezni

Pri jemanju fluorokinolonov, tudi zdravila Ciprofloksacin Pfizer, je potrebna previdnost pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so npr.:

- prirojeni sindrom dolgega intervala QT
- sočasna uporaba zdravil, ki podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotiki)
- nekorrigirane motnje v ravnovesju elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija)
- pri starejših bolnikih
- srčne bolezni (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)

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

Prebavila

Huda in trdovratna driska med zdravljenjem ali po njem (vključno z več tedni po zdravljenju) je lahko znak z antibiotikom povezanega kolitisa (življenjsko ogrožajoč z možnim smrtnim izidom), ki zahteva takojšnje zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V takšnih primerih je treba uporabo ciprofloksacina nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. V takšnih okoliščinah so antiperistaltiki kontraindicirani.

Ledvice in sečila

V povezavi z uporabo ciprofloksacina so poročali o kristaluriji (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki dobivajo ciprofloksacin, morajo biti dobro hidrirani; paziti je treba, da urin ni čezmerno alkalen.

Okvara delovanja ledvic

Ker se ciprofloksacin v veliki meri izloča v nespremenjeni obliki preko ledvic, je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic potrebna prilagoditev odmerka, kot je opisano v poglavju 4.2, da preprečimo povečano nastajanje neželenih učinkov zaradi kopičenja ciprofloksacina.

Hepatobiliarni sistem

Med uporabo ciprofloksacina so bili opisani primeri nekroze jeter in smrtno nevarne odpovedi jeter (glejte poglavje 4.8). V primeru kakršnihkoli znakov ali simptomov bolezni jeter (npr. anoreksije, zlatenice, temnega urina, srbenja ali občutljivosti trebuha) je treba zdravljenje prekiniti.

Pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze

Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so med uporabo ciprofloksacina opisane hemolitične reakcije. Pri takšnih bolnikih se je treba uporabiti ciprofloksacina izogniti, razen če možna korist odtehta možno tveganje. V tem primeru je treba bolnika nadzirati glede možnega pojava hemolize.

Odpornost

Med ciklusom zdravljenja s ciprofloksacinom ali po njem so lahko izolirane proti ciprofloksacinu odporne bakterije, ob hkratni klinično opazni superinfekciji ali brez nje. Posebno tveganje za selekcijo bakterij, odpornih proti ciprofloksacinu, lahko obstaja med dolgotrajnim zdravljenjem in med zdravljenjem nozokomialnih okužb in/ali okužb z vrstami *Staphylococcus* in *Pseudomonas*.

Citokrom P450

Ciprofloksacin zavira CYP1A2 in tako lahko zviša serumsko koncentracijo sočasno uporabljenih snovi, ki se presnavljajo s tem encimom (npr. teofilina, klozapina, olanzapina, ropinirola, tizanidina in duloksetina). Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je kontraindicirana. Zato je treba bolnike, ki sočasno s ciprofloksacinom jemljejo takšne snovi, natančno nadzirati glede kliničnih znakov prevelikega odmerjanja; potreben je lahko nadzor koncentracije (npr. teofilina) v serumu (glejte poglavje 4.5).

Metotreksat

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

Interakcije s preiskavami

In vitro delovanje ciprofloksacina proti *Mycobacterium tuberculosis* lahko povzroči lažno negativne bakteriološke teste v vzorcih bolnikov, ki trenutno jemljejo ciprofloksacin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na ciprofloksacin:

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Tako kot ostale fluorokinolone je treba tudi ciprofloksacin uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, katera podaljšajo interval QT (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki) (glejte poglavje 4.4).

Nastanek kelatov

Absorpcija (peroralnega) ciprofloksacina se zmanjša, če je uporabljen sočasno z zdravili ali mineralnimi dodatki, ki vsebujejo multivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, aluminij, železo), polimernimi vezalci fosfatov (npr. sevelamer), sukralfatom ali antacidi, ali z močno pufranimi zdravili (npr. tabletami didanozina), ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij. Zato je treba ciprofloksacin uporabiti bodisi 1 do 2 uri pred temi zdravili bodisi vsaj 4 ure po njih. Omejitev ne velja za antacide iz skupine zaviralcev receptorjev H₂.

Hrana in mlečni izdelki

Kalcij v prehrani kot del obroka na absorpcijo ne vpliva pomembno. Vendar se je treba izogibati hkratni uporabi samih mlečnih izdelkov ali z minerali obogatenih napitkov (npr. mleka, jogurta, pomarančnega soka, obogatene s kalcijem) in ciprofloksacina, ker se absorpcija ciprofloksacina lahko zmanjša.

Probenecid

Probenecid ovira ledvično izločanje ciprofloksacina. Sočasna uporaba probenecida in ciprofloksacina zviša koncentracijo ciprofloksacina v serumu.

Metoklopramid

Metoklopramid pospešuje absorpcijo ciprofloksacina (peroralno), kar skrajša čas za doseganje največjih plazemskih koncentracij. Pri tem niso opazili nikakršnega vpliva na biološko razpoložljivost ciprofloksacina.

Omeprazol

Sočasno jemanje 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 pri zdravih prostovoljcih so med sočasno uporabo ciprofloksacina in tizanidina ugotovili zvišanje koncentracije tizanidina v serumu (povečanje C_{max} za 7-krat [razpon: od 4- do 21-krat], povečanje AUC za 10-krat [razpon: od 6- do 24-krat]). Zvišanje koncentracije tizanidina v serumu spremljata močnejši hipotenzivni in sedativni učinek.

Metotreksat

Sočasna uporaba ciprofloksacina lahko zavre ledvični tubulni transport metotreksata ter tako zviša koncentracijo metotreksata v plazmi in tveganje za pojav njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba ciprofloksacina in metotreksata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Teofilin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in teofilina lahko povzroči neželjeno zvišanje koncentracije teofilina v serumu. To lahko povzroči neželene učinke teofilina, ki so v redkih primerih smrtno nevarni ali smrtni. Med uporabo te kombinacije je treba nadzirati koncentracijo teofilina in odmerek teofilina ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Drugi ksantinski derivati

Med sočasno uporabo ciprofloksacina in kofeina ali pentoksifilina (okspentifilina) so zabeležili višjo koncentracijo teh ksantinskih derivatov v serumu.

Fenitoin

Sočasna uporaba ciprofloksacina in fenitoina lahko zviša ali zniža koncentracijo fenitoina v serumu, zato je njegovo koncentracijo priporočljivo nadzirati.

Ciklosporin

Pri sočasnem dajanju ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo ciklosporin, so opazili prehodno povečanje koncentracije kreatinina v serumu. Zato je treba pri teh bolnikih pogosto (dvakrat na teden) preverjati koncentracije kreatinina v serumu.

Antagonisti vitamina K

Sočasna uporaba ciprofloksacina in antagonistov vitamina K lahko poveča antikoagulacijske učinke. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv ciprofloksacina na povečanje vrednosti INR (International Normalised

Ratio). Med sočasno uporabo ciprofloksacina skupaj z antagonistom vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ali fluindion) ter krajši čas po takšni uporabi je treba redno nadzirati INR.

Glibenklamid

V posebnih primerih lahko sočasno jemanje ciprofloksacina in zdravil, ki vsebujejo glibenklamid, okrepi delovanje glibenklamida (hipoglikemija).

Duloksetin

V kliničnih študijah so dokazali, da lahko sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci izoencima CYP450 1A2, kot je fluvoksamin privede do povečanja AUC in C_{max} duloksetina. Čeprav ni na voljo nobenih kliničnih podatkov glede možnega medsebojnega delovanja s ciprofloksacinom, pa je pri sočasnem jemanju mogoče pričakovati podobne učinke (glejte poglavje 4.4).

Ropinirol

Klinična študija je pokazala, da sočasna uporaba ropinirola in ciprofloksacina, ki zmerno zavira izoencim CYP450 1A2, poveča C_{max} ropinirola za 60 % in njegovo AUC za 84 %. Med sočasnim zdravljenjem s ciprofloksacinom in krajši čas po njem je bolnike priporočljivo nadzirati glede neželenih učinkov ropinirola in odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Lidokain

Pri zdravih osebah so dokazali, da sočasna uporaba ciprofloksacina, zmernega zaviralca izoencima CYP450 1A2 in zdravil, ki vsebujejo lidokain, zmanjša očistek intravensko uporabljenega lidokaina za 22 %. Čeprav so bolniki zdravljenje z lidokainom dobro prenašali, pa lahko ob sočasnem jemanju pride do medsebojnega delovanja s ciprofloksacinom, kar je povezano s pojavom neželenih učinkov.

Klozapin

Po sočasni 7-dnevni uporabi 250 mg ciprofloksacina in klozapina se je koncentracija klozapina v serumu zvišala za 29 %, N-dezmetilklozapina pa za 31 %. Med sočasnim zdravljenjem s klozapinom in ciprofloksacinom in v krajšem času po takšnem zdravljenju je bolnike priporočljivo klinično nadzirati in odmerek klozapina ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil

Pri 50 mg peroralnem odmerku sildenafil, danem sočasno s 500 mg ciprofloksacina sta se vrednosti C_{max} in AUC sildenafil pri zdravih osebah povečali za približno dvakrat. Zato je pri predpisovanju ciprofloksacina sočasno s sildenafilom potrebna previdnost, ob upoštevanju tveganj in koristi

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki, ki so na voljo o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah, ne kažejo, da bi povzročal malformacije ali toksične učinke pri plodu ali novorojenčku. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Pri mladih živalih in nerojenih živalih, izpostavljenih kinolonom, so ugotovili učinke na nerazvit hrustanec. Glede na to ni mogoče izključiti možne okvare sklepne hrustanca v nerazvitem človeškem telesu oz. pri plodu (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je uporabi ciprofloksacina med nosečnostjo priporočljivo izogniti.

Dojenje

Ciprofloksacin se izloča v materino mleko. Zaradi možnega tveganja za okvaro sklepov se ciprofloksacin med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ciprofloksacin lahko zaradi svojih nevroloških učinkov poslabša reakcijski čas. Zato je sposobnost vožnje in upravljanja s stroji lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisana neželena učinka sta navzea in driska.

Spodaj so naštet neželene učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med spremljanjem v obdobju trženja ciprofloksacina (peroralno, intravensko in zaporedno zdravljenje), 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	Pogostnost ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)
Infekcijske in parazitske bolezni		glivične superinfekcije	z antibiotikom povezani kolitis (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) serumski boleznipodobna reakcija	
Presnovne in prehranske motnje		anoreksija	hiperglikemija		

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1 000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Zelo redki < 1/10 000	Pogostnost ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)
Psihiatrične motnje		psihomotorična hiperaktivnost/ agitiranost	zmedenost in dezorientiranost anksiozna reakcija nenormalne sanje depresija (ki lahko vrh dosežejo v razmišljanju o samomoru/ samomorilnih mislih ali poskusu samomora in izvedenem samomoru) halucinacije	psihotične reakcije (ki lahko vrh dosežejo v razmišljanju o samomoru/ samomorilnih mislih ali poskusu samomora in izvedenem samomoru) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni živčevja		glavobol omotica motnje spanja motnje okušanja	parestezija in disestezija hipestezija tremor epileptični napadi (vključno z epileptičnim statusom glejte poglavje 4.4) vrtoglavica	migrena motena koordinacija motnje hoje motnje vohalnega živca zvišan intrakranialni tlak	periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni			motnje vida (npr. diplopija)	motnje zaznavanja barv	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus izguba sluha/ poslabšanje sluha		

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1 000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Zelo redki < 1/10 000	Pogostnost ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)
Srčne bolezni			tahikardija		ventrikularna aritmija in <i>torsades de pointes</i> (predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na EKG-ju (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
Žilne bolezni			vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (vključno z astmatičnim stanjem)		
Bolezni prebavil	navzea driska	bruhanje bolečine v prebavilih in trebuhu dispepsija flatulenca		pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje transaminaz zvišanje bilirubina	okvara jeter holestatski ikterus hepatitis	nekroza jeter (ki zelo redko napreduje v smrtno nevarno odpoved jeter) (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	Pogostnost ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj srbenje urtikarija	fotosenzibilnost ne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije multififormni eritem nodozni eritem Stevens-Johnsonov sindrom (lahko smrtno nevaren) toksična epidermalna nekroliza (lahko smrtno nevarna)	akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v udih, bolečine v hrbtu, bolečine v prsnem košu) artralgiya	mialgija artritis povečan mišični tonus in krči	šibkost mišic tendinitis pretrganje tetive (predvsem Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4) poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni sečil		okvara ledvic	odpoved ledvic hematurija kristalurija (glejte poglavje 4.4) tubulointersticijski nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija povišana telesna temperatura	edemi znojenje (hiperhidroza)		

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1 000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Zelo redki < 1/10 000	Pogostnost ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)
Preiskave		zvišanje alkalne fosfataze v krvi	zvišanje amilaze		zvečana vrednost INR (International Normalised Ratio) (pri bolnikih, ki jemljejo antagonist vitamina K)

Pediatrični bolniki

Zgoraj navedena incidenca artropatije se nanaša na podatke, zbrane v študijah pri odraslih. Pri otrocih je artropatija opisana pogosto (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje z 12 g je povzročilo blage simptome toksičnosti. Akutno preveliko odmerjanje s 16 g je povzročilo akutno odpoved ledvic.

Simptomi prevelikega odmerjanja so omotica, tremor, glavobol, utrujenost, epileptični napadi, halucinacije, zmedenost, nelagodje v trebuhu, okvara ledvic in jeter ter kristalurija in hematurija. Opisani so reverzibilni toksični učinki na ledvice.

Razen običajnih nujnih ukrepov npr. izpraznitve želodca, ki ji sledi dajanje medicinskega oglja, je priporočljivo nadzirati delovanje ledvic, vključno s pH urina, in – če je treba – poskrbeti za nakisanje, da bi preprečili kristalurijo. Antacidi, ki vsebujejo kalcij ali magnezij, lahko pri prevelikem odmerjanju ciprofloksacina teoretično zmanjšajo absorpcijo le-tega.

S hemodializo ali peritonealno dializo se odstrani le malo ciprofloksacina (< 10 %).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti podaljšanja intervala QT je treba nadzorovati EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: fluorokinoloni. Oznaka ATC: J01MA02

Mehanizem delovanja:

Ciprofloksacin je fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo in njegovo baktericidno delovanje je posledica zavrtja topoizomeraze (DNA-giraze) tipa II in topoizomeraze IV, ki sta potrebna za replikacijo, transkripcijo, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNA.

Razmerje farmakokinetike/farmakodinamike:

Učinkovitost je odvisna predvsem od razmerja med najvišjo koncentracijo v serumu (C_{max}) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) ciprofloksacina za bakterijske patogene ter razmerja med površino pod krivuljo (AUC) in MIK.

Mehanizem odpornosti:

In vitro se lahko odpornost proti ciprofloksacinu razvije postoma z mutacijami ciljnega mesta na DNA-girazi in topoizomerazi IV. Stopnja nastale navzkrižne odpornosti med ciprofloksacinom in drugimi fluorokinoloni je različna. Posamične mutacije ne povzročijo klinične odpornosti, večkratne mutacije pa praviloma povzročijo klinično odpornost proti mnogim ali vsem zdravilnim učinkovinam iz te skupine.

Mehanizmi odpornosti, povezani z neprepustnostjo in/ali z izločanjem zdravilne učinkovine iz celice z membransko črpalko, lahko različno vplivajo na občutljivost za fluorokinolone, ki je odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti različnih zdravilnih učinkovin v skupini in afinitete transportnih sistemov za posamezno zdravilno učinkovino. V kliničnih izolatih so pogosto ugotovljeni vsi *in vitro* mehanizmi odpornosti. Na občutljivost za ciprofloksacin lahko vplivajo mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo druge antibiotike, npr. prepustne pregrade (pogosto pri *Pseudomonas aeruginosa*) in mehanizmi membranskih črpalk.

Opisana je odpornost, posredovana s plazmidi, ki vsebujejo gene qnr.

Spekter protibakterijske učinkovitosti:

Mejne vrednosti ločujejo občutljive seve od sevov z vmesno občutljivostjo in te od odpornih (rezistentnih) sevov:

Priporočila EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Mikroorganizmi	Občutljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> in <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus* spp. – mejne vrednosti za ciprofloksacin se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki.

* Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIK za posamezno vrsto. Uporabljata se le za vrste, za katere ni za vrsto specifičnih mejnih vrednosti, in ne za vrste, za katere preskušanje občutljivosti ni priporočljivo.

Razširjenost pridobljene odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in časovno, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Razvrstitev relevantnih vrst glede na občutljivost za ciprofloksacin (za vrste rodu *Streptococcus* glejte poglavje 4.4)

NA SPLOŠNO OBCUTLJIVE 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>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE, PRI KATERIH JE LAHKO PROBLEM PRIDOBLJENA ODPORNOST
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aerobni gramnegativni 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>

INHERENTNO ODPORNI ORGANIZMI
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Razen zgoraj naštetih</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* Klinična učinkovitost je dokazana za občutljive izolate pri odobrenih kliničnih indikacijah. + Delež odpornosti $\geq 50\%$ v eni ali več državah EU</p> <p>(§): Naravna vmesna občutljivost brez pridobljenega mehanizma odpornosti</p> <p>(1): Opravljene so bile študije okužb eksperimentalnih živali z vdihanjem spor <i>Bacillus anthracis</i>. Pokazale so, da uvedba antibiotika zgodaj po izpostavljenosti prepreči pojav bolezni, če je zdravljenje usmerjeno v zmanjšanje števila spor v telesu pod infektivni odmerek. Priporočana uporaba pri človeku temelji predvsem na <i>in vitro</i> podatkih o občutljivosti in na podatkih iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkih pri človeku. Pri odraslih velja dvomesečno zdravljenje s peroralnim ciprofloksacinom v odmerku 500 mg dvakrat na dan kot učinkovito za preprečitev okužbe z vraničnim prisadom pri človeku. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodno sprejete dokumente o zdravljenju vraničnega prisada.</p> <p>(2): Proti meticilinu odporni <i>S. aureus</i> zelo pogosto izraža koodpornost na fluorokinolone. Delež odpornosti proti meticilinu je med vsemi stafilokoknimi vrstami približno 20 do 50 % in je po navadi večji pri bolnišničnih izolatih.</p>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi posamičnih odmerkov 250 mg, 500 mg in 750 mg ciprofloksacina v tabletah se ciprofloksacin hitro in znatno absorbira, predvsem iz tankega črevesa, in doseže najvišjo koncentracijo v serumu v 1 do 2 urah.

Enkratni odmerki od 100 do 750 mg so povzročili od odmerka odvisno najvišjo koncentracijo v serumu (C_{max}) med 0,56 in 3,7 mg/l. Koncentracija v serumu narašča sorazmerno z odmerkom do 1000 mg.

Absolutna biološka uporabnost je približno 70–80 %.

Peroralni odmerek 500 mg na 12 ur zagotavlja površino pod krivuljo serumske koncentracije po času (AUC), ki je enakovredna kot po 60-minutnem intravenskem infundiranju 400 mg ciprofloksacina na 12 ur.

Porazdelitev

Vezava ciprofloksacina na beljakovine je majhna (20–30 %). Ciprofloksacin je v plazmi prisoten predvsem v neionizirani obliki in ima v stanju dinamičnega ravnovesja velik volumen porazdelitve 2–3 l/kg telesne mase. Ciprofloksacin doseže visoko koncentracijo v različnih tkivih, npr. v pljučih (epitelijska tekočina, alveolarni makrofagi, biopsijsko tkivo), sinusih, vnetnih spremembah (tekočina kantaridnih mehurjev) in v urogenitalnem traktu (urin, prostata, endometrij), kjer koncentracija preseže koncentracijo v plazmi.

Presnova

Poročali so o nizkih koncentracijah štirih presnovkov, identificiranih kot desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) in formilciprofloksacin (M4). Presnovki *in vitro* delujejo protimikrobno, vendar manj kot izhodna spojina. Ciprofloksacin zmerno zavira izoencim CYP 450 1A2.

Izločanje

Ciprofloksacin se v veliki meri izloči nespremenjen skozi ledvice in, v manjši meri, v blatu. Eliminacijski razpolovni čas v serumu je pri osebah z normalnim delovanjem ledvic približno 4 do 7 ur.

Izločanje ciprofloksacina (% odmerka)	Peroralna uporaba	
	Urin	Blato
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Presnovki (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Ledvični očistek je med 180 in 300 ml/kg/uro, skupni telesni očistek pa med 480 in 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Hudo okvarjeno delovanje ledvic podaljša razpolovni čas ciprofloksacina do 12 ur.

Neledvični očistek ciprofloksacina gre predvsem na račun aktivnega izločanja skozi črevesje in presnove.

Z žolčem se izloči 1 % odmerka. Ciprofloksacin doseže visoko koncentracijo v žolču.

Pediatrični bolniki

Za pediatrične bolnike je na voljo malo farmakokinetičnih podatkov.

V študiji pri otrocih C_{max} in AUC nista bili odvisni od starosti (nad enim letom starosti). Po večkratnem odmerjanju (10 mg/kg trikrat na dan) niso zabeležili opaznega povečanja C_{max} ali AUC.

Po enournem intravenskem infundiranju 10 mg/kg desetim otrokom s hudo sepso je bila C_{max} pri otrocih, mlajših od 1 leta, 6,1 mg/l (razpon: 4,6–8,3 mg/l) in pri otrocih od 1 do 5 let 7,2 mg/l (razpon: 4,7–11,8 mg/l). Vrednosti AUC v teh dveh starostnih skupinah sta bili 17,4 mg*h/l (razpon: 11,8–32,0 mg*h/l) in 16,5 mg*h/l (razpon: 11,0–23,8 mg*h/l).

Te vrednosti so znotraj razpona, opisanega s terapevtskimi odmerki pri odraslih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri pediatričnih bolnikih z različnimi okužbami je predvideni povprečni razpolovni čas pri otrocih približno 4 do 5 ur, biološka uporabnost peroralne suspenzije pa je od 50 do 80 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Tako kot številni drugi kinoloni je tudi ciprofloksacin pri živalih fototoksičen pri klinično relevantni ravni izpostavljenosti. Podatki o fotomutagenosti/fotokancerogenosti iz poskusov *in vitro* in na živalih kažejo šibek fotomutagen oz. fototumorigen učinek ciprofloksacina. Ta učinek je primerljiv učinku drugih zaviralcev giraze.

Vpliv zdravila na sklepe:

Tako kot drugi zaviralci giraze tudi ciprofloksacin pri nerazvitih živalih okvari velike sklepe, ki nosijo težo. Obseg okvare hrustanca se razlikuje glede na starost, živalsko vrsto in odmerek; okvaro je mogoče zmanjšati z razbremenitvijo sklepov. Študije na odraslih živalih (podgana, pes) niso pokazale znakov okvar hrustanca. V študiji na mladih psih pasme beagle je ciprofloksacin po 2-tedenski uporabi terapevtskih odmerkov povzročil hude spremembe v sklepih, ki so bile opazne še po 5 mesecih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
- povidon (K 30)
- brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
- magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

- hipromeloza (E464)
- makrogol (400)
- titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVdC-aluminijske folije, pakirani v škatli.

Velikosti pakiranj:

250 mg in 750 mg: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100 in 120 filmsko obloženih tablet

500 mg: 1, 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100 in 120 filmsko obloženih tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1340/11 (250 mg)

5363-I-1341/11 (500 mg)

5363-I-1342/11 (750 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.8.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2.11.2011