1. IME ZDRAVILA

Ciprinol 250 mg filmsko obložene tablete
Ciprinol 500 mg filmsko obložene tablete
Ciprinol 750 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg, 500 mg ali 750 mg ciprofloksacina v obliki 291 mg, 582 mg oziroma 873 mg ciprofloksacinijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

250 mg: bele, okrogle, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.
500 mg: bele, ovalne, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.
750 mg: bele, ovalne, z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ciprinol se uporablja za zdravljenje sledečih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Pred začetkom zdravljenja je potrebno posebno pozornost nameniti podatkom o odpornosti na ciprofloksacin.
Za pravilno uporabo antibakterijskih zdravil je treba upoštevati veljavne smernice.

Odrasli
- okužbe spodnjih dihal, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije:
  - eksacerbacije kronične obstruktivne pljučne bolezni
    Ciprinol se lahko uporablja za eksacerbacijo kronične obstruktivne pljučne bolezni samo, če uporaba drugih protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna.
  - okužbe dihal pri cistični fibrozi ali bronhiektazijah
  - pljučnica
- kronično gnojno vnetje srednjega ušesa
- akutna eksacerbacija kroničnega sinusitisa, zlasti če so njegovi povzročitelji po Gramu negativne bakterije
- okužbe sečil
  - nezapleteni akutni cistitis. Ciprinol 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, če ju povzroča občutljiva bakterija *Neisseria*

gonorrhoeae
- epididimo-orhitis, tudi če ga povzroča občutljiva bakterija *Neisseria gonorrhoeae*
- medenična vnetna bolezen, tudi če jo povzroča občutljiva bakterija *Neisseria gonorrhoeae*

- okužbe prebavil (npr. potovalna driska)
- intraabdominalne okužbe
- okužbe kože in mehkih tkiv, ki jih povzročajo po Gramu negativne bakterije
- maligno vnetje zunanjega ušesa
- okužbe kosti in sklepov
- preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča bakterija *Neisseria meningitidis*
- inhalacijski vranični prisad (preprečevanje in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju)

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

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

Ciprofloksacin se lahko uporablja za zdravljenje hudih okužb pri otrocih in mladostnikih, kadar zdravnik 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 povzročile bakterije *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* ali *Staphylococci*, so lahko potrebni večji odmerki ciprofloksacina in sočasna uporaba drugih ustreznih antibakterijskih zdravil.

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

Odrasli

Indikacije		**Dnevni odmerek (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	500 mg do 750 mg	7 do 14 dni

	vnetje srednjega ušesa	dvakrat na dan	
	maligno vnetje zunanjega ušesa	750 mg dvakrat na dan	28 dni do 3 mesecev
okužbe sečil (glejte poglavje 4.4)	nezapleten akutni cistitis	250 mg do 500 mg dvakrat na dan	3 dni
		pri ženskah v premenopavzi se lahko uporabi 500 mg enkrat na dan	
	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 and cervicitis, ki ju povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg enkrat na dan	1 dan (enkraten odmerek)
	epididimo-orhitis in medenična vnetna bolezen, vključno s primeri, ki jih povzroča občutljiva *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg do 750 mg dvakrat na dan	najmanj 14 dni
okužbe prebavil in intraabdominalne okužbe	driska, ki jo povzročajo bakterije, tudi iz vrste *Shigella* spp., ne pa *Shigella dysenteriae* tipa 1 in empirično zdravljenje hude potovalne driske	500 mg dvakrat na dan	1 dan
	driska, ki jo povzroča *Shigella dysenteriae* tipa 1	500 mg dvakrat na dan	5 dni
	driska, ki jo povzroča *Vibrio cholerae*	500 mg dvakrat na dan	3 dni
	tifusna vročica	500 mg dvakrat na dan	7 dni
	intraabdominalne okužbe, ki jih povzročajo po Gramu negative 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 bolnikih z nevtropenijo in s povišano telesno temperaturo, pri katerih obstaja sum na bakterijsko okužbo; ciprofloksacin je treba dati hkrati z		500 mg do 750 mg dvakrat na dan	zdravljenje je treba nadaljevati ves čas nevtropenije

ustreznim antibakterijskim zdravilom(i) v skladu z veljavnimi smernicami		
preprečevanje invazivnih okužb, ki jih povzroča *Neisseria meningitidis*	500 mg enkraten odmerek	1 dan (enkraten odmerek)
inhalacijski vranični prisad (zaščita in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju) 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 *Bacillus anthracis*

Pediatrična populacija

Indikacije	**Dnevni odmerki (mg)**	**Skupno trajanje zdravljenja (lahko vključuje tudi začetno parenteralno zdravljenje s ciprofloksacinom)**
bronhopulmonalne okužbe pri bolnikih s cistično fibrozo	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 (zaščita in zdravljenje po izpostavitvi povzročitelju) 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 od potrjene izpostavljenosti *Bacillus anthracis*
druge hude okužbe	20 mg/kg telesne mase dvakrat na dan; največ 750 mg na odmerek	odvisno od vrste okužbe

<u>*Starejši*</u>
Starejšim bolnikom je treba odmerek zdravila prilagoditi glede na resnost bolezni in očistek kreatinina.

<u>*Okvarjeno delovanje ledvic in jeter*</u>
Priporočeni začetni in vzdrževalni odmerki pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic:

Očistek kreatinina [ml/min/1,73m²]	**Serumske vrednosti kreatinina [µmol/l]**	**Peroralni odmerki [mg]**
> 60	<124	Glej običajno odmerjanje
30–60	124–168	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 okvarjenim delovanjem jeter odmerkov ni treba prilagajati.

Odmerjanja pri otrocih z okvarjenim delovanjem 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. Tablete ciprofloksacina se lahko jemlje med obroki, ki vsebujejo mlečne izdelke ali pijače obogatene z minerali. Tablet ciprofloksacin se ne sme jemati hkrati z mlečnimi izdelki (npr. mleko, jogurt) ali pijačami, obogatenimi z minerali (npr. s kalcijem obogaten pomarančni sok), ko se ti izdelki ali pijače jemljejo samostojno, ločeno od obrokov. Tablete ciprofloksacina je zato potrebno jemati 1-2 uri pred ali vsaj 4 ure po uživanju mlečnih izdelkov ali pijač obogatenih z minerali, kadar se ti izdelki in pijače jemljejo samostojno, ločeno od obrokov, kot je priporočeno za zdravila, ki vsebujejo kalcij (glejte poglavje 4.5, odstavek Hrana in mlečni izdelki)..

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 pozitivne ali anaerobne bakterije. V teh primerih je treba sočasno s ciprofloksacinom uporabiti tudi druga ustrezna antibakterijska zdravila.

Okužbe, ki jih povzročajo streptokoki (tudi Streptococcus pneumonie)
Zaradi nezadostne učinkovitosti se ciprofloksacin ne priporoča za zdravljenje streptokoknih okužb.

Okužbe spolovil
Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis in medenično vnetno bolezen lahko povzroča za fluorokinolone odporna bakterija *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 antibakterijskimi zdravili (npr. cefalosporinom), razen če se lahko izključi na ciprofloksacin odporno *Neisseria gonorrhoeae.* Če po treh dneh zdravljenja ni kliničnega izboljšanja, je treba o zdravljenju ponovno razmisliti.

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

Intraabdominalne okužbe
Podatki o učinkovitosti ciprofloksacina pri zdravljenju intraabdominalnih okužb po kirurških posegih so omejeni.

Potovalna driska
Pri zdravljenju bolnikov s potovalno drisko je potrebno upoštevati podatke o odpornosti povzročiteljev na ciprofloksacin v državah, v katere so potovali.

Okužbe kosti in sklepov
Ciprofloksacin je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi antibakterijskimi zdravili, odvisno od mikrobioloških izvidov.

Inhalacijski vranični prisad
Uporaba pri ljudeh je odvisna od *in-vitro* občutljivosti in podatkov pridobljenih iz preskušanj na živalih ter omejenih podatkov pridobljenih pri ljudeh. Zdravnik mora upoštevati nacionalne/mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada.

Pediatrična populacija
Pomembno je, da se pri uporabi ciprofloksacina pri otrocih in mladostnikih upoštevajo veljavne smernice. Zdravljenje s ciprofloksacinom lahko začne le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze/hudih okužb pri otrocih in mladostnikih.
Ciprofloksacin povzroča artropatijo v nosilnih sklepih nerazvitih živali. Podatki o varnosti iz randomizirane, dvojno slepe študije o uporabi ciprofloksacina pri otrocih (ciprofloksacin: n = 335, povprečna starost = 6,3 leta; primerjalno zdravilo: n = 349, povprečna starost = 6,2 leti, starost = 1 do 17 let) so pokazali, da se z zdravilom domnevno povezana artropatija (glede na klinične znake in simptome) pojavi do 42. dneva v 7,2 % oz. 4,6 %. Pri spremljanju bolnikov do enega leta se je z zdravilom domnevno povezana artropatija pojavila v 9 % oz. 5,7 %. Pogostnost pojava z zdravilom domnevno povezane artropatije čez čas v nobeni skupini ni bila statistično značilna. Zaradi možnih neželenih učinkov na sklepe in/ali sosednja tkiva, se zdravljenje lahko začne samo po skrbni oceni koristnosti zdravljenja in tveganja (glejte poglavje 4.8).

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

Zapletene okužbe sečil in pielonefritisa
O možnosti zdravljenja okužb sečil s ciprofloksacinom je treba razmisliti kadar druga zdravljenja ne pridejo v poštev in na podlagi mikrobioloških izvidov.
V klinična preskušanja so bili vključeni otroci in mladostniki v starosti od 1 do 17 let.

Druge specifične hude okužbe
Za zdravljenje drugih hudih okužb je treba upoštevati veljavne smernice ali natančno oceniti razmerje

tveganja in koristi, ko druga zdravljenja ne pridejo v poštev, ali ko je bilo običajno zdravljenje neuspešno in mikrobiološki izvidi opravičujejo uporabo zdravila ciprofloksacin.
Uporabo ciprofloksacina pri hudih okužbah, ki niso omenjene zgoraj, niso ocenjevali v kliničnih preskušanjih. Klinične izkušnje pri drugih hudih okužbah so omejene, zato je pri bolnikih s temi okužbami potrebna posebna pozornost.

Preobčutljivostne reakcije
V nekaterih primerih se preobčutljivostne in alergijske reakcije, 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 prekiniti in ustrezno ukrepati.

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki
Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Ciprinol, so poročali o primerih Kounisovega sindroma (glej poglavje 4.8). Kounisov sindrom je opredeljen kot kardiovaskularni simptom, ki je posledica alergijske ali preobčutljive reakcije, povezane z zožitvijo koronarnih arterij kar lahko privede do miokardnega infarkta.

Dolgotrajni, onesposabljajoči in potencialno ireverzibilni resni neželeni učinki
Pri bolnikih, ki so prejemali kinolone in fluorokinolone, so, neodvisno od njihove starosti in obstoječih dejavnikov tveganja, poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposabljajočih 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 ali s 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 (glejte poglavje 4.8). Tveganje za tendinitis in rupturo kite je povečano pri starejših bolnikih, bolnikih z okvaro ledvic, bolnikih s presajenimi organi in pri tistih, ki so 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
Ciprofloksacin 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 prejemali 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 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-Danlosov 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 kinoloni povzročajo krče in znižujejo prag zanje. Poročali so o primerih epileptičnega statusa (status epilepticus). Pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja, ki so nagnjeni k pojavljanju epileptičnih napadov, je treba ciprofloksacin uporabljati previdno. Če se pojavijo epileptični napadi, je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Periferna nevropatija
Pri bolnikih, ki so prejemali 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 zelo redkih primerih lahko depresija ali psihoza napredujeta do samomorilnega razmišljanja / misli, ki se končajo s poskusom samomora ali z izvršenim samomorom. V takih primerih je treba zdravljenje s ciprofloksacinom prekiniti.

Srčne bolezni
Fluorokinolone, vključno z ciprofloksacin, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so:

- prirojeni sindrom dolgega intervala QT,
- sočasno jemanje zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmikov razreda IA in III, tricikličnih antidepresivov, makrolidov, antipsihotikov),
- nekorigirano elektrolitsko ravnovesje (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija),

- srčne bolezni (npr. srčno popuščanje, 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).

Disglikemija

Kot pri drugih kinolonih, so tudi pri ciprofloksacinu poročali o spremembah vrednosti glukoze v krvi, kar vključuje tako hipoglikemijo kot hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8), običajno pri starejših 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 prekiniti in pričeti z ustreznim zdravljenjem bolnika. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je kontraindicirana.

Ledvica in sečila

Poročali so o kristaluriji, ki je povezana z uporabo ciprofloksacina (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki jemljejo ciprofloksacin, morajo biti primerno hidrirani; izogibati se je treba preveliki alkalnosti seča.

Okvarjeno ledvično delovanje

Ker se ciprofloksacin v veliki meri izloča nespremenjen skozi ledvice, je bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem treba prilagoditi odmerek, kot je opisano v poglavju 4.2, da bi se izognili povečanju števila neželenih učinkov zaradi kopičenja ciprofloksacina.

Hepatobiliarni sistem

Pri zdravljenju s ciprofloksacinom so poročali o primerih jetrne nekroze in življenjsko nevarne jetrne okvare (glejte poglavje 4.8). V primeru znakov ali simptomov jetrne bolezni (npr. anoreksija, zlatenica, temen seč, srbenje ali napet trebuh), je treba zdravljenje prekiniti.

Pomanjkanje glukoza–6–fosfat dehidrogenaze

Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza–6–fosfat dehidrogenaze, ki so prejemali 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 zvišanje 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.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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
Tako kot druge fluorokinolone je treba tudi ciprofloksacin uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (npr. antiaritmike razreda IA ali III, triciklične antidepresivi, makrolide, antipsihotike) (glejte poglavje 4.4).

Tvorba kelatov
Pri hkratni uporabi ciprofloksacina (peroralno) in zdravil, ki vsebujejo večvalentne katione in mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, železo), polimerov, ki vežejo fosfat (npr. sevelamer, ali lantanov karbonat), sukralfata ali antacidov in močno puferiranih zdravil (npr. tablete, ki vsebujejo didanozin), ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij, se zmanjša absorpcija ciprofloksacina. Zdravilo Ciprinol je treba vzeti 1 do 2 uri pred uživanjem teh pripravkov ali vsaj 4 ure po njem.
Omejitev ne velja za zdravila iz skupine zaviralcev receptorjev H2.

Hrana in mlečni izdelki
Kalcij, ki je sestavni del običajnega obroka, ne vpliva pomembno na absorpcijo ciprofloksacina (peroralno). Zato se lahko tablete ciprofloksacina jemljejo z obroki, ki vsebujejo mlečne izdelke ali pijače obogatene z minerali.
Hkratni uporabi mlečnih izdelkov ali z minerali obogatenih pijač (npr. mleko, jogurt, s kalcijem obogaten pomarančni sok) in ciprofloksacina se je potrebno izogibati, ker se lahko zmanjša absorpcija ciprofloksacina.

Potrebno se je izogibati sočasnemu jemanju tablet ciprofloksacina ter mlečnih izdelkov ali pijač obogatenih z minerali, kadar se jemljejo samostojno, ločeno od obrokov. Tablete ciprofloksacina je zato potrebno jemati 1-2 uri pred ali vsaj 4 ure po uživanju mlečnih izdelkov ali pijač obogatenih z minerali, kadar se ti izdelki in pijače jemljejo samostojno, ločeno od obrokov, kot je priporočeno za zdravila, ki vsebujejo kalcij (glejte poglavje 4.2)
Glej tudi zgornji odstavek Tvorba kelacijskih kompleksov.

Probenicid
Probenecid ovira izločanje ciprofloksacina skozi ledvice. Sočasna uporaba probenecida in ciprofloksacina zveča serumsko koncentracijo ciprofloksacina.

Metoklopramid
Metoklopramid pospeši absorpcijo ciprofloksacina (peroralno) in tako skrajša čas za dosego največje plazemske koncentracije. Na biološko uporabnost ciprofloksacina ne vpliva.

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

Vpliv ciprofloksacina na druga zdravila:

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

Metotreksat
Ledvično tubulno izločanje metotreksata je pri sočasni uporabi ciprofloksacina zavrto, zato se lahko zveča njegova plazemska koncentracija in tveganje za pojav z metotreksatom povezanih toksičnih reakcij. Sočasna uporaba se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Teofilin
Sočasna uporaba ciprofloksacina in teofilina lahko zveča serumsko koncentracijo teofilina. To lahko povzroči neželene učinke, ki so v zelo redkih primerih lahko življenjsko ogrožajoči ali smrtni. Med sočasno uporabo teh dveh zdravil je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in če je potrebno, njegov odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Drugi derivati ksantina
Pri sočasni uporabi ciprofloksacina in kofeina ali pentoksifilina (okspentifilin) so poročali o zvečanih serumskih koncentracijah teh ksantinskih derivatov.

Fenitoin
Sočasna uporaba ciprofloksacina in fenitoina lahko povzroči zvišanje ali znižanje serumske koncentracije fenitoina zato se priporoča skrbno spremljanje ravni zdravila.

Ciklosporin
Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila, ki vsebujejo ciprofloksacin in ciklosporin, so ugotovili prehodno zvečanje koncentracije serumskega kreatinina, zato je pri teh bolnikih treba pogosto (dvakrat tedensko) določati koncentracije kreatinina v serumu.

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

Duloksetin
V kliničnih raziskavah so ugotovili, da se zaradi sočasne uporabe duloksetina in močnih zaviralcev izoencima CYP450 1A2, npr. fluvoksamina, lahko zvečata AUC in C_{max} duloksetina. Čeprav kliničnih podatkov o možni interakciji s ciprofloksacinom ni, se med njuno sočasno uporabo lahko pričakuje podobne učinke (glejte poglavje 4.4).

Ropinirol
V kliničnih študijah so ugotovili, da se zaradi sočasne uporabe ropinirola in ciprofloksacina, ki je srednje močni zaviralec izoencima CYP450 1A2, zvečata Cmax 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
Pri zdravih osebah so ugotovili, da se ob sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo lidokain, in

ciprofloksacina, ki je srednje močan zaviralec izoencima CYP450 1A2, zmanjša očistek intravenskega lidokaina za 22 %. Čeprav so bolniki zdravljenje z lidokainom dobro prenašali, lahko ob sočasni uporabi pride do morebitnega součinkovanja s ciprofloksacinom in s tem povezanih neželenih učinkov.

Klozapin
Po sedemdnevni sočasni uporabi ciprofloksacina v odmerku 250 mg so se zvečale serumske koncentracije klozapina in N-desmetilklozapina za 29 % oz. 31 %. Priporoča se klinično spremljanje bolnika in ustrezna prilagoditev odmerkov klozapina med zdravljenjem in po koncu zdravljenju s ciprofloksacinom (glejte poglavje 4.4).

Sildenafil
Po peroralnem dajanju 50 mg sildenafila skupaj s 500 mg ciprofloksacina je pri zdravih osebah prišlo do približno dvakratnega zvečanja C_{max} in AUC sildenafila. Zato je pri predpisovanju ciprofloksacina hkrati s sildenafilom potrebna previdnost in razmislek o koristih in tveganjih zdravljenja.

Agomelatin
Klinične študije so pokazale, da fluvoksamin, kot močan zaviralec izoencima CYP450 1A2, znatno zavira presnovo agomelatina, zaradi česar pride do 60-kratnega povečanja izpostavljenosti agomelatinu. Čeprav ni na voljo kliničnih podatkov o morebitnem medsebojnem delovanju s ciprofloksacinom, ki je zmeren zaviralec CYP450 1A2, lahko pri sočasnem dajanju pričakujemo podobne učinke (glejte 'Citokrom P450' v poglavju 4.4).

Zolpidem
Sočasno dajanje ciprofloksacina lahko poveča koncentracijo zolpidema v krvi, zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatki o uporabi ciprofloksacina pri nosečnicah, ki so na voljo, ne kažejo malformacij ali feto/neonatalne toksičnosti. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri mladih in prenatalnih živalih, ki so bile izpostavljene kinolonom, so opažali 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 ciprofloksacina med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju trženja s ciprofloksacinom (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 pogostnost** (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 nevarna), depresija kostnega mozga (življenjsko nevarna)	
Bolezni imunskega sistema			alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem	anafilaktična reakcija, anafilaktični šok (življenjsko nevaren) (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)
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, vključno s hipomanijo

Bolezni živčevja*		glavobol, omotica, motnje spanja, motnje okusa	parestezija in disestezija, hipoestezija, tremor, krči (vklj. z epileptičnim statusom glejte poglavje 4.4), vrtoglavica	migrena, motnje koordinacije, motnje ravnotežja, motnje vohanja, zvišan intrakranialni tlak, cerebralni psevdotumor	periferna nevropatija, 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		ventrikulama aritmija in torsades de pointes (predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.9), Kounisov sindrom
Žilne bolezni**			vazodilatacija, hipotenzija, sinkopa	vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja (tudi astmatsko stanje)		
Bolezni prebavil	slabost, driska	bruhanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca	driska, ki nastane zaradi jemanja antibiotikov vključno s preudomembranskim kolitisom (zelo	pankreatitis	

			redko z možnim smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje vrednosti transaminaz, zvišanje vrednosti bilirubina	jetrna okvara, holestatski ikterus, hepatitis	jetrna nekroza (zelo redko napreduje v življenjsko nevarno jetrno odpoved) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji, srbenje, koprivnica	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	petehije, manjši multiformni eritem, nodozni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (lahko življenjsko nevaren), toksična epidermalna nekroliza (lahko življenjsko nevarna)	Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), z zdravilom povezan izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*		mišično-skeletne bolečine (npr. bolečine v okončinah, hrbtu, prsnem košu), artralgija	artritis, zvečanje mišičnega tonusa in krči	mišična oslabelost, tendinitis, raztrganine tetiv (predvsem Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.4), poslabšanje simptomov miastenije gravis (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni sečil		ledvična okvara	ledvična odpoved, hematurija, kristalurija (glejte poglavje 4.4), tubulointersticijski nefritis		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*		astenija, zvišana telesna temperatura	edem, znojenje (hiperhidroza)		
Preiskave		zvišanje vrednosti	zvišanje vrednosti amilaze		Povišano mednarodno

		alkalne fosfataze v krvi			normaliziran o razmerje (INR - pri bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K)

*V povezavi z uporabo kinolonov ali fluorokinolonov, v nekaterih primerih neodvisno od obstoječih dejavnikov tveganja, so poročali o zelo redkih primerih dolgotrajnih (več mesecev ali let trajajočih), onesposabljajočih 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, artralgija, bolečine v okončinah, težave pri hoji, nevropatije, povezane s parestezijo in nevralgijo, utrujenost, psihiatrični simptomi (vključno z motnjami spanja, anksioznostjo, napadi panike, depresijo in samomorilnimi mislimi), motnje spomina in koncentracije ter okvara sluha, vida, okusa in vonja) (glejte poglavje 4.4).
** Pri bolnikih, ki so prejemali 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 (artralgija, artritis), je podana na podlagi zbranih podatkov iz študij pri odraslih. Artropatija se pri otrocih pojavlja pogosteje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
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 ledvično odpoved.
Simptomi prekomernega odmerjanja so vrtoglavica, tremor, glavobol, utrujenost, krči, halucinacije, zmedenost, neprijeten občutek v trebuhu, ledvične in jetrne okvare in tudi kristalurija in hematurija. Poročali so tudi o reverzibilni nefrotoksičnosti.

Poleg običajnih ukrepov nujne medicinske pomoči, kot je izpiranje želodca in dajanje medicinskega oglja, se priporoča nadzor ledvičnega delovanja, in če je potrebno za zaščito pred kristalurijo tudi nadzor pH in kislosti seča. Bolniki morajo biti primerno hidrirani. Antacidi, ki vsebujejo kalcij ali magnezij, lahko teoretično zmanjšajo absorpcijo ciprofloksacina pri prevelikem odmerjanju. S hemodializo ali peritonealno dializo se lahko iz telesa odstrani le manjša količina ciprofloksacina (< 10 %).

V primeru prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko. Zaradi možnosti podaljšanja intervala

QT je potreben elektrokardiografski nadzor (EKG).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, fluorokinoloni, oznaka ATC: J01MA02.

Mehanizem delovanja
Kot antibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov ciprofloksacin zavira bakterijska encima topoizomerazo II (DNK girazo) in topoizomerazo IV, ki sta potrebna za podvajanje, prepisovanje, popravljanje in rekombinacijo bakterijske DNK.

Razmerje farmokokinetike/farmoakodinamike
Učinek je odvisen predvsem od razmerja med največjo serumsko koncentracijo (Cmax) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) ciprofloksacina proti bakterijam oziroma razmerja med področjem pod krivuljo (AUC) in MIK.

Mehanizem odpornosti
In vitro študije so pokazale, da se odpornost proti ciprofloksacinu razvije postopno in je pogosto posledica mutacij na ciljnih mestih DNK giraze in topoizomeraze 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.
Neprepustnosti in/ali mehanizmi odpornosti, kjer gre za prenos učinkovine iz celice z membransko črpalko, vplivata na različno občutljivost za fluorokinolone, kar je odvisno od fizikalnokemijskih lastnosti različnih učinkovin znotraj skupine ter afinitete do transportnih sistemov vsake posamezne učinkovine. Vsi *in vitro* mehanizmi odpornosti so običajno opazni pri kliničnih izolatih. Mehanizmi odpornosti, ki inaktivirajo druge antibiotike npr. prepustne pregrade (običajno pri bakteriji *Pseudomonas aeruginos*a) 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 nato od odpornih sevov: *EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Succeptibility Testing) priporočila*

Mikroorganizmi	Občutljiva	Odporna
Enterobacteriaceae	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
Salmonella spp.	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
Pseudomonas spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Acinetobacter spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp.[1]	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Mejne vrednosti za nespecifične vrste*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
1 *Staphylococcus* spp. – mejne vrednosti za ciprofloksacin povezane z zdravljenjem z visokimi 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, predvsem za zdravljenje hujših okužb. Nasvet izvedenca je nujno potreben, kjer je lokalna razširjenost odpornosti tolikšna, da je koristnost uporabe učinkovine pri vsaj nekaterih vrstah okužb dvomljiva.

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

SPLOŠNO OBČUTLJIVE VRSTE
Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi
Bacillus anthracis (1)
Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi
Aeromonas spp. *Brucella* spp. *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** *Legionella* spp. *Moraxella catarrhalis** *Neisseria meningitidis* *Pasteurella* spp. *Salmonella* spp.* *Shigella* spp.* *Vibrio* spp. *Yersinia pestis*
Anaerobni mikroorganizmi
Mobiluncus
Drugi mikroorganizmi
Chlamydia trachomatis ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis* ($) *Mycoplasma pneumoniae* ($)
VRSTE, PRI KATERIH JE PRIDOBLJENA ODPORNOST LAHKO DVOMLJIVA
Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecalis ($) *Staphylococcus* spp.* (2)
Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi
Acinetobacter baumannii+ *Burkholderia cepacia*+* *Campylobacter* spp.+* *Citrobacter freundii** *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli** *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**
Anaerobni mikroorganizmi
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes
ODPORNI MIKROORGANIZMI
Aerobni, po Gramu pozitivni mikroorganizmi
Actinomyces
Enteroccus faecium
Listeria monocytogenes
Aerobni, po Gramu negativni mikroorganizmi
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobni mikroorganizmi
razen mikroorganizmov navedenih zgoraj
Drugi mikroorganizmi
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealitycum
* klinično učinkovitost so dokazali pri občutljivih izolatih za odobrene klinične indikacije + stopnja odpornosti ≥ 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 *Bacillus anthracis*; 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. Zdravnik mora upoštevati nacionalne in/ali mednarodne smernice glede zdravljenja vraničnega prisada. (2): Meticilin-odporne bakterije *S. aureus* zelo pogosto izraža koodpornost na flurokinolone. Stopnja odpornosti do meticilina je približno 20 do 50 % med vsemi stafilokoki in je običajno višja 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. Najvišja serumska koncentracija je dosežena eno do dve uri po zaužitju zdravila.

Po enkratnih odmerkih od 100 mg do 750 mg so najvišje 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 ciproflaksacina v odmerku 400 mg vsakih 12 ur.

Porazdelitev

Ciprofloksacin se slabo veže na plazemske beljakovine (20 do 30 %) in je v plazmi prisoten pretežno v

neionizirani obliki. Ravnotežni volumen porazdelitve je velik, 2 do 3 l na kilogram 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 serumske koncentracije.

Biotransformacija
Znani so štirje presnovki ciprofloksacina, ki so jih odkrili v nizkih 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 močan zaviralec izoencimskega sistema CYP450 1A2.

Izločanje
Ciprofloksacin se izloča večinoma nespremenjen skozi ledvice, preostanek pa z blatom. Razpolovni čas izločanja v serum 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 (M_1-M_4)	11,3	7,5

Ledvični očistek je 180 do 300 ml/kg/h, celotni telesni očistek pa 480 do 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Hude okvare ledvic zvečajo razpolovni čas ciprofloksacina do 12 ur.

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

Pediatrična populacija
Podatki o farmakokinetiki pri otrocih, so zelo omejeni.

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

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

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon (E1201)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 10 filmsko obloženih tablet (1 pretisni omot z 10 tabletami).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/92/00381/005–007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 4. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 6. 2026