POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

CIPROBAY®

1. IME ZDRAVILA

Ciprobay® 250 mg filmsko obložene tablete
Ciprobay® 500 mg filmsko obložene tablete
Ciprobay® 750 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta Ciprobay 250 mg vsebuje 291 mg ciprofloksacinijevega klorida, kar ustreza 250 mg ciprofloksacina.

1 filmsko obložena tableta Ciprobay 500 mg vsebuje 582 mg ciprofloksacinijevega klorida, kar ustreza 500 mg ciprofloksacina.

1 filmsko obložena tableta Ciprobay 750 mg vsebuje 873 mg ciprofloksacinijevega klorida, kar ustreza 750 mg ciprofloksacina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Ciprobay se uporablja za zdravljenje nazapletenih in zapletenih okužb, ki jih povzročajo za ciprofloksacin občutljivi mikroorganizmi.

- okužbe
- dihal (Ciprobay se priporoča za zdravljenje pljučnice, ki jo povzročajo *Klebsiella, Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella, Legionella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli.* Pri zdravljenju nehospitaliziranih bolnikov s pljučnico, ki jo je povzročil pnevmokok, Ciprobay ne sme biti zdravilo prve izbire.)
  - srednjega ušesa in obnosnih sinusov, zlasti če so njihovi povzročitelji po Gramu negativni mikroorganizmi, tudi *Pseudomonas* ali *Staphylococcus* **Uporaba Ciprobaya ni indicirana za zdravljenje akutnega tonzilitisa.**
  - oči

- ledvic in/ali sečil
- spolnih organov, tudi za adneksitis, gonorejo in prostatitis
- trebušne votline (npr. bakterijske okužbe prebavil, žolčevoda, peritonitis)
- kože in mehkih tkiv
- kosti in sklepov

- sepsa
- okužbe ali njihovo preprečevanje pri bolnikih z zmanjšano telesno odpornostjo (npr. med zdravljenjem z imunosupresivi ali pri nevtropeniji)
- za selektivno črevesno dekontaminacijo pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi.

Otroci

Ciprobay se pri otrocih in mladostnikih, starih 5 do 17 let, uporablja za zdravljenje akutnega pljučnega poslabšanja cistične fibroze, ki ga povzroča okužba s *Pseudomonas aeruginosa*. Uporaba ciprofloksacina za druge bolezni ni priporočena.

Inhalacijski vranični prisad pri odraslih in otrocih (po izpostavitvi): za preprečevanje in zdravljenje po vdihu povzročitelja vraničnega prisada *Bacillus anthracis*.

Dosežene serumske vrednosti ciprofloksacina pri ljudeh, služijo za napoved klinične koristi ciprofloksacina in so osnova za to indikacijo (gl. tudi poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti - *Inhalacijski vranični prisad – dodatna informacija*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli
Če zdravnik ne predpiše drugače, so priporočeni naslednji odmerki:

področje uporabe	**posamezni/dnevni odmerki za odrasle** (mg ciprofloksacina) (dvakrat na dan na vsakih 12 ur)
okužbe dihal * – glede na stopnjo in povzročitelja	2 x 250–500
okužbe sečil: – akutne, nezapletene – cistitis pri ženskah (pred menopavzo) – zapletene	2 x 125 do 1–2 x 250 enkraten odmerek 250 2 x 250–500
gonoreja: – ekstragenitalna – akutna, nezapletena	2 x 125 enkraten odmerek 250
driska	1–2 x 500
*druge okužbe**	2 x 500
inhalacijski vranični prisad (po izpostavitvi)	2 x 500

* Pri zelo hudih, smrtno nevarnih okužbah, zlasti tistih, ki so jih povzročili *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ali *Streptococcus*, npr. pri streptokokni pljučnici, ponavljajočih se okužbah pri bolnikih s cistično fibrozo, pri okužbah kosti in sklepov, sepsi in peritonitisu, je priporočen odmerek 750 mg ciprofloksacina dvakrat na dan.

Starejši
Starejšim bolnikom se daje glede na resnost bolezni in očistek kreatinina najmanjši možni odmerek.

Otroci
Na podlagi kliničnih in farmakokinetičnih raziskav so ugotovili, da je odmerek ciprofloksacina 20 mg na kg telesne mase peroralno dvakrat na dan primeren za otroke, stare 5 do 17 let, ki imajo akutno pljučno poslabšanje cistične fibroze, ki ga povzroča okužba s *Pseudomonas aeruginosa* (največji dnevni odmerek je 1500 mg).

Inhalacijski vranični prisad (po izpostavitvi)

Odrasli: dvakrat na dan po 500 mg (1 filmsko obložena tableta Ciprobay 500 mg dvakrat na dan ali 2 filmsko obloženi tableti Ciprobay 250 mg dvakrat na dan) (gl. zgornjo tabelo)

Otroci: dvakrat na dan po 15 mg na kg telesne mase
Največji enkraten odmerek za otroke je 500 mg in se ga ne sme preseči (največji dnevni odmerek je 1000 mg).

Zdravljenje je treba začeti takoj po domnevni ali potrjeni izpostavitvi.

Način uporabe

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

Z jemanjem na tešče se pospeši absorpcija učinkovine. Tablet se ne sme jemati hkrati z mlečnimi proizvodi ali s pijačami, obogatenimi z minerali (npr. mleko, jogurt, s kalcijem obogaten pomarančni sok). Hrana z malo kalcija ne vpliva pomembno na absorpcijo ciprofloksacina.

Če bolnik zaradi resnosti bolezni ali drugih vzrokov (npr. bolniki na parenteralni prehrani) ne more jemati tablet, je priporočena uporaba intravenskih oblik ciprofloksacina. Intravensko zdravljenje se lahko nadaljuje s peroralno obliko ciprofloksacina.

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti bolezni ter kliničnega in bakteriološkega poteka. Običajno je treba zdravljenje nadaljevati še najmanj tri dni po znižanju temperature oziroma po izginotju kliničnih znakov.

Povprečno trajanje zdravljenja:

– 1 dan pri akutni nezapleteni gonoreji in cistitisu
– do 7 dni pri okužbah ledvic, sečil in trebušne votline
– ves čas nevtropenijske faze pri bolnikih z zmanjšano telesno odpornostjo
– največ dva meseca pri osteomielitisu in
– 7 do 14 dni pri vseh drugih okužbah

Pri okužbah, ki jih povzroča *Chlamydia*, traja zdravljenje najmanj 10 dni.

Otroci
Pri otrocih (starih 5 do 17 let), ki imajo akutno pljučno poslabšanje cistične fibroze, ki ga povzroča okužba s *Pseudomonas aeruginosa*, traja zdravljenje 10 do 14 dni.

Inhalacijski vranični prisad pri odraslih in otrocih (po izpostavitvi)

Celotno trajanje zdravljenja inhalacijskega vraničnega prisada s Ciprobayem je 60 dni.

Moteno delovanje ledvic in jeter

Odrasli
1. Moteno delovanje ledvic
1.1 Če je očistek kreatinina med 31 in 60 ml/min/1,73 m^2 ali je serumska koncentracija med 1,4 in 1,9 mg/100 ml, je največji dnevni odmerek pri peroralni uporabi 1000 mg.

1.2 Če je očistek kreatinina enak ali manjši kot 30 ml/min/1,73 m^2 ali je serumska koncentracija kreatinina enaka ali večja kot 2,0 mg/100 ml, je največji dnevni odmerek pri peroralni uporabi 500 mg.

2. Moteno delovanje ledvic + hemodializa
odmerki kot pri 1.2; na dan dialize po dializi

3. Moteno delovanje ledvic + kontinuirana peritonealna dializa nehospitaliziranih bolnikov
uporaba tablet ciprofloksacina peroralno: 1 x 500 mg (ali 2 x 250 mg)

4. Moteno delovanje jeter
Odmerkov ni treba prilagajati.

5. Moteno delovanje ledvic in jeter
prilagoditev odmerkov kot pri 1.1 in 1.2

Otroci
Odmerjanja količine zdravila pri otrocih z motenim delovanjem jeter in/ali ledvic niso proučevali.

4.3 Kontraindikacije

– preobčutljivost za ciprofloksacin, druge kemoterapevtike iz skupine kinolonov ali katerokoli pomožno snov

Sočasna uporaba ciprofloksacina in tizanidina je zaradi možnega neželenega zvečanja serumske koncentracije tizanidina, ki je povezano s klinično pomembnimi neželenimi učinki tizanidina (hipotenzija, somnolenca, zaspanost), kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Otroci
Ciprofloksacin (tako kot druga zdravila te skupine) povzroča artropatijo v nosilnih sklepih živali, pri katerih razvoj še ni končan. V analizi dosedanjih podatkov o varnosti ciprofloksacina pri mlajših od 18 let, ki so imeli cistično fibrozo, niso ugotovili pojava poškodbe hrustanca ali sklepa.

Uporaba ciprofloksacina je pri otrocih primerna samo za zdravljenje akutnega pljučnega poslabšanja cistične fibroze, ki ga povzroča okužba s *Pseudomonas aeruginosa* in za zdravljenje inhalacijskega vraničnega prisada (po izpostavitvi), za druge bolezni pa se ne priporoča.

Za indikacijo inhalacijski vranični prisad (po izpostavitvi), ocena razmerja tveganja in koristi kaže, da je dajanje ciprofloksacina otrokom primerno (gl. 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 5.1 Farmakodinamične lastnosti - *Inhalacijski vranični prisad – dodatna informacija*).

Citokrom P450
Ciprofloksacin je znan kot zmeren zaviralec encimov CYP 450 1A2. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi drugih zdravil, ki se presnavljajo po isti encimski poti (npr. teofilin, metilksantini, kofein, duloksetin…). Pojavi se lahko zvečanje plazemskih koncentracij, povezano s specifičnimi neželenimi učinki, ki je posledica ciprofloksacinovega zaviranja njihovega presnovnega očistka (gl. tudi poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Prebavila
V primeru hude in trdovratne driske med zdravljenjem in po njem se je treba posvetovati z zdravnikom. Izključiti je namreč treba hudo črevesno bolezen (psevdomembranozni kolitis). V takem primeru je treba zdravljenje s Ciprobayem ustaviti in začeti bolnika takoj ustrezno zdraviti (npr. peroralno z 250 mg metronidazola štirikrat na dan). Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je kontraindicirana.

Pri bolnikih z jetrno okvaro se lahko začasno zvečajo vrednosti transaminaz in alkalne fosfataze; pojavi se lahko holestazna zlatenica.

Osrednje živčevje
Pri epileptikih in bolnikih z znanimi motnjami osrednjega živčevja (npr. pri znižanem pragu za krče, krčih v anamnezi, pri zmanjšani prekrvitvi možganov, spremembah v možganovini ali po možganskem inzultu) je uporaba ciprofloksacina primerna samo, kadar je pričakovana koristnost zdravljenja večja od morebitnega tveganja (možnost pojava neželenih učinkov je pri teh bolnikih večja).

V nekaterih primerih se neželeni učinki s strani osrednjega živčevja pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina. Depresija ali psihoza (s samomorilskim nagnjenjem) se pojavita zelo redko. V takih primerih je treba zdravljenje s ciprofloksacinom ustaviti in o tem takoj obvestiti zdravnika.

Preobčutljivostne reakcije
V nekaterih primerih se preobčutljivostne reakcije pojavijo že po prvem odmerku ciprofloksacina. O tem je treba takoj obvestiti zdravnika.

Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije s smrtno nevarnim šokom so zelo redke (v posameznih primerih se lahko pojavijo že po prvem odmerku). Zdravljenje s ciprofloksacinom je treba ustaviti in ustrezno ukrepati (npr. zdravljenje šoka).

Mišice in kosti
Če se pojavijo znaki tendinitisa (npr. boleča oteklina), je treba ustaviti zdravljenje s ciprofloksacinom, prenehati je treba s telesno dejavnostjo in o pojavu tendinitisa obvestiti zdravnika. Raztrganino kite (najpogosteje ahilove tetive) so opazili večinoma pri starejših, ki so se pred tem zdravili z glukokortikoidi.

Koža
Ciprofloksacin povzroča fotosenzibilne reakcije. Bolniki, ki jemljejo ciprofloksacin, se morajo izogibati sončni ali umetni ultravijolični svetlobi (npr. solariju). Če se pojavijo reakcije preobčutljivosti za svetlobo (npr. kožne reakcije, podobne sončnim opeklinam), je treba zdravljenje ustaviti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri hkratni uporabi ciprofloksacina (peroralno) in zdravil, ki vsebujejo večvalentne katione in mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, železo), polimerov, ki vežejo fosfat (npr. sevelamera), sukralfata ali antacidov in visoko puferiranih zdravil (npr. protiretrovirusnih zdravil), ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij, se zmanjša črevesna absorpcija ciprofloksacina. Ciprofloksacin je treba vzeti 1 do 2 uri **pred** temi zdravili ali **vsaj** 4 ure pozneje.

Omejitev ne velja za zdravila iz skupine zaviralcev receptorjev H_2.

Hkratni uporabi mlečnih proizvodov ali z minerali obogatenih pijač (npr. mleko, jogurt, s kalcijem obogaten pomarančni sok) in ciprofloksacina se je treba izogibati, ker se lahko zmanjša absorpcija ciprofloksacina. Hrana z malo kalcija ne vpliva pomembno na absorpcijo ciprofloksacina.

Sočasna uporaba ciprofloksacina in omeprazola povzroči neznatno zmanjšanje C_{max} in AUC ciprofloksacina.

Sočasna uporaba ciprofloksacina in teofilina lahko povzroči neželeno zvečanje koncentracije teofilina v serumu, to pa lahko povzroči neželene učinke, ki utegnejo biti v posameznih primerih tudi smrtno nevarni. Če se hkratni uporabi teh dveh zdravil ne da izogniti, je treba spremljati serumsko koncentracijo teofilina in njegov odmerek ustrezno zmanjšati.

Poskusi z živalmi kažejo, da kombinacija zelo velikih odmerkov kinolonov (zaviralcev giraze) in nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil (vendar ne acetilsalicilne kisline) lahko povzroči krče.

Pri posameznih primerih se med hkratno uporabo ciprofloksacina in ciklosporina prehodno zveča serumska koncentracija kreatinina, zato je nujno pogosto določanje koncentracije kreatinina (dvakrat na teden).

Sočasna uporaba ciprofloksacina in varfarina lahko zveča učinek varfarina.

V posameznih primerih se lahko zaradi hkratne uporaba ciprofloksacina in glibenklamida zveča učinek glibenklamida (hipoglikemija).

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

Pri sočasni uporabi ciprofloksacina in metotreksata se lahko zaradi kompetitivnega zaviranja tubulnega izločanja metotreksata njegova plazemska koncentracija zveča. Zdravljenje bolnikov je treba skrbno spremljati, saj lahko metotreksat povzroči toksične reakcije.

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

V klinični raziskavi se je pri zdravih prostovoljcih, ki so sočasno s tizanidinom prejemali tudi ciprofloksacin, zvečala serumska koncentracija tizanidina (zvečanje C_{max}: 7-kratno, razpon: 4- do 21-kratno, zvečanje AUC: 10-kratno, razpon: 6- do 24-kratno). Z zvečanjem serumske koncentracije sta bila povezana izrazit hipotenzijski in sedacijski učinek. Tizanidina se ne sme uporabljati sočasno s ciprofloksacinom (gl. tudi poglavje 4.3 Kontraindikacije).

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.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ciprobaya se ne sme uporabljati pri nosečnicah in materah, ki dojijo. Izkušenj o uporabi pri njih še ni zadosti. Na podlagi ugotovitev iz raziskav pri živalih se možnosti poškodb sklepnega hrustanca pri nerazvitih organizmih ne da zanesljivo izključiti.

V poskusih z živalmi malformacija zarodkov (teratogenost) ni bila dokazana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Ciprobay 250 mg / 500 mg / 750 mg filmsko obložene tablete lahko tudi pri uporabi običajnih odmerkov zmanjša sposobnost reagiranja. Bolnika je treba opozoriti, da so njegove sposobnosti za vožnjo z avtom ali delo s stroji med zdravljenjem zmanjšane. To velja še posebej na začetku zdravljenja, pri zvečevanju odmerkov ali zamenjavi zdravil in pri sočasnem pitju alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih raziskavah s ciprofloksacinom (peroralna, parenteralna uporaba), so po CIOMS razvrščeni v III. kategorijo pogostosti in so navedeni v nadaljevanju (n = 51721; status: 15. maj 2005).

Neželeni učinki iz poročil pomarketinških raziskav (status: 31. julij 2005) so natisnjeni *poševno*.

pogosti **≥ 1 < 10 %**	**občasni** **≥ 0,1 < 1 %**	**redki** **≥ 0,01 < 0,1 %**	**zelo redki** **< 0,01 %**
infekcijske in parazitske bolezni			
	okužbe s kandido	z uporabo antibiotikov povezan pojav kolitisa (zelo redko lahko usoden)	
bolezni krvi in limfnega 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*) *reakcija, podobna serumski bolezni*
presnovne in prehranske motnje			
	anoreksija	hiperglikemija	
psihiatrične motnje			
	psihomotorična hiperaktivnost/ agitacija	zmedenost in dezorientiranost anksiozna reakcija	psihotične reakcije

pogosti **≥ 1 < 10 %**	**občasni** **≥ 0,1 < 1 %**	**redki** **≥ 0,01 < 0,1 %**	**zelo redki** **< 0,01 %**
		more depresija halucinacije	
bolezni živčevja			
	glavobol omotica motnje spanja motnje okušanja	parestezija in disestezija hipoestezija tremor krči vrtoglavica	migrena motnje koordinacije motnje vohanja *hiperestezija* *možganska hipertenzija*
očesne bolezni			
		motnje vida	motnje zaznavanja barv
ušesne bolezni, tudi motnje labirinta			
		zvonjenje v ušesih oglušitev	motnje sluha
srčne bolezni			
		tahikardija	
žilne bolezni			
		vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
		dispneja (tudi astmatsko stanje)	
bolezni prebavil			
slabost driska	bruhanje bolečine v prebavilih in trebuhu dispepsija flatulenca		pankreatitis
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
	prehodno zvečanje vrednosti transaminaz zvečanje vrednosti bilirubina	prehodna jetrna okvara zlatenica hepatitis (neinfekcijski)	jetrna nekroza *(zelo redko napreduje v smrtno nevarno jetrno odpoved)*
bolezni kože in podkožja			

pogosti **≥ 1 < 10 %**	**občasni** **≥ 0,1 < 1 %**	**redki** **≥ 0,01 < 0,1 %**	**zelo redki** **< 0,01 %**
	izpuščaji srbenje koprivnica	fotosenzitivne reakcije nastanek neznačilnih mehurjev	petehije Erythema multiforme minor *Erythema nodosum* *Stevens-Johnsonov sindrom* *toksična epidermna nekroliza*
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
	artralgija	mialgija artritis zvečanje mišičnega tonusa in krči	mišična slabotnost tendinitis pretrganje tetive (predvsem Ahilove) *eksacerbacija simptomov miastenije gravis*
bolezni sečil			
	ledvična okvara	ledvična odpoved hematurija kristalurija tubulointersticijski nefritis	
splošne težave in spremembe na mestu uporabe			
reakcije na mestu uporabe injekcije in infuzije (samo intravenska uporaba)	neznačilne bolečine slabo počutje zvišana telesna temperatura	edem znojenje (hiper-hidroza)	*motnje pri hoji*
preiskave			
	prehodno zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	nenormalne vrednosti protrombina zvečanje vrednosti amilaze	

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

pogosti	bruhanje, prehodno zvečanje vrednosti transaminaz, izpuščaji
občasni	trombocitopenija, trombocitemija, zmedenost in dezorientiranost, halucinacije, parestezija in disestezija, krči, vrtoglavica, motnje vida, oglušitev, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prehodna jetrna okvara, zlatenica, ledvična

	odpoved, edem
redki	pancitopenija, depresija kostnega mozga, anafilaktični šok, psihotične reakcije, migrena, motnje vonjanja, slušna okvara, vaskulitis, pankreatitis, jetrna nekroza, petehije, pretrganje kite

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja se v posameznih primerih lahko pojavi reverzibilna nefrotoksičnost. Zaradi tega sta poleg običajnih ukrepov prve pomoči priporočeni kontrola ledvičnega delovanja in dajanje antacidov, ki vsebujejo magnezij ali kalcij, saj zmanjšajo absorpcijo ciprofloksacina. S hemodializo ali peritonealno dializo se lahko iz telesa odstrani samo majhne količine ciprofloksacina (< 10 %).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Ciprofloksacin je kemoterapevtik iz skupine fluorokinolonov.
Oznaka ATC: J01MA02

In vitro deluje na dejansko vse po Gramu negativne bakterije, tudi na *Pseudomonas aeruginosa*. Deluje tudi na po Gramu pozitivne bakterije, npr. stafilokoke in streptokoke; anaerobi so na splošno manj občutljivi.

Ciprofloksacin deluje hitro baktericidno v fazi razmnoževanja bakterij in tudi v fazi mirovanja.

Kromosom se odvija in zavija med razmnoževanjem bakterije. Pri tem ima odločilno vlogo encim DNK-giraza. Ciprofloksacin zavira DNK-girazo tako, da ustavi presnovo bakterije, saj se informacije iz kromosoma bakterije ne more več prebrati.

Odpornost proti ciprofloksacinu se razvija počasi in postopno.

Pojava plazmidno vezane odpornosti proti ciprofloksacinu, ki se pojavi npr. pri β-laktamskih antibiotikih, aminoglikozidih in tetraciklinih, niso dokazali. Klinično je pomembno, da so tudi bakterije, ki nosijo plazmid, popolnoma občutljive za ciprofloksacin.

Zaradi takega delovanja se pri ciprofloksacinu ne pojavi splošna vzporedna odpornost kot pri drugih kemično drugačnih skupinah učinkovin kot so β-laktamski antibiotiki, aminoglikozidi, tetraciklini, makrolidni ali peptidni antibiotiki, sulfonamidi, derivati trimetoprima ali nitrofurana. Ciprofloksacin ostaja na svojem indikacijskem področju izjemno učinkovit proti mikroorganizmom, ki so odporni proti že naštetim skupinam antibiotikov.

V okviru skupine zaviralcev giraze obstaja vzporedna odpornost. Zaradi primarne občutljivosti večine mikroorganizmov za ciprofloksacin je vzporedna odpornost

veliko manj izrazita. Tako je ciprofloksacin pogosto še vedno učinkovit proti bakterijam, ki so že odporne proti manj učinkovitim zaviralcem giraze.

Zaradi svoje kemične zgradbe je ciprofloksacin izjemno učinkovit proti bakterijam, ki tvorijo β-laktamazo.

Po ugotovitvah raziskav *in-vitro* so za ciprofloksacin občutljivi: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (indolno pozitivni in negativni), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*; *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Brucella*; *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*.

Ciprofloksacin je učinkovit proti *Bacillus anthracis in vitro* kot tudi *in vivo*.

Za ciprofloksacin so različno občutljivi: *Neisseria*, *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*.

Na ciprofloksacin so večinoma odporni: *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*.

Anaerobni mikroorganizmi so (razen nekaj izjem) zmerno občutljivi (npr. *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) ali pa odporni (npr. *Bacteroides*).

Ciprobay ni učinkovit proti *Treponema pallidum*.

Prevalenca odpornosti lahko za izbrane vrste zemljepisno in časovno niha, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, še posebej za zdravljenje hudih okužb. Informacije so samo približne smernice o verjetnosti, ali bo mikroorganizem za ciprofloksacin občutljiv ali ne.

Ciprofloksacin se lahko uporablja v kombinaciji z antibiotiki. Pri raziskavah *in vitro* so proti običajno občutljivim bakterijam uporabili ciprofloksacin v kombinaciji z β-laktamskimi antibiotiki in aminoglikozidi. Opazili so predvsem aditivne ali indiferentne učinke, razmeroma redko sinergijsko povečanje delovanja in zelo redko antagonistično delovanje.

Možne kombinacije zdravil so pri:

psevdomonasu:	azlocilin, ceftazidim
streptokokih:	mezlocilin, azlocilin in drugi učinkoviti β-laktamski antibiotiki
stafilokokih:	β-laktamski antibiotiki, zlasti izoksazolilpenicilini, vankomicin
anaerobih:	metronidazol, klindamicin.

Inhalacijski vranični prisad – dodatna informacija

Za oceno terapevtske učinkovitosti ciprofloksacina pri ljudeh je bila po vdihu povzročiteljev vraničnega prisada kot nadomestni parameter merjena serumska koncentracija ciprofloksacina.

Pri odraslih in otrocih je bila srednja plazemska koncentracija ciprofloksacina po uporabi njegovih priporočenih odmerkov enaka ali večja kot koncentracija, izmerjena pri opicah *Rhesus*, ki so vdihovale spore bakterij vraničnega prisada in so jih potem zdravili s ciprofloksacinom. (gl. poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

Farmakokinetika ciprofloksacina pri ljudeh je bila obširno raziskana (gl. tudi poglavje 5.2).

Pri odraslih je bila pri dinamičnem ravnotežju največja serumska koncentracija ciprofloksacina po peroralnem dajanju 500 mg na vsakih 12 ur 2,97 µg/ml, po intravenskem dajanju 400 mg ciprofloksacina na vsakih 12 ur pa 4,56 µg/ml. V obeh primerih je bila pri dinamičnem ravnotežju 12 ur po zadnji uporabi zdravila določena povprečna najmanjša koncentracija 0,2 µg/ml.

Pri desetih otrocih, starih 6 do 16 let, je bila po dveh 30-minutnih infuzijah (10 mg/kg na vsakih 12 ur) največja serumska koncentracija 8,3 µg/ml, najmanjša pa med 0,09 in 0,26 µg/ml. Otroci so nato dobili odmerek 15 mg ciprofloksacina/kg telesne mase. Po prvem peroralnem odmerku je bila povprečna največja koncentracija 3,6 µg/ml (gl. tudi poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Število podatkov o tem, kako so otroci prenašali dolgotrajno zdravljenje s ciprofloksacinom, in o učinkih zdravila na hrustančno tkivo je omejeno (gl. tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

V raziskavi, kontrolirani s placebom, so bile opice *Rhesus* izpostavljene povprečnemu inhalacijskemu odmerku 11 LD_{50} (okoli 5,5 x 10^5, širina pasu 5 do 30 LD_{50}) spor bakterije vraničnega prisada. Za uporabljeno vrsto *B. antracis* so določili najmanjšo zaviralno koncentracijo (MIK_{90}) 0,08 µg/ml. Po 30-dnevni peroralni uporabi 125 mg ciprofloksacina na vsakih 12 ur je bila največja serumska koncentracija ciprofloksacina 0,98 µg/ml do 1,69 µg/ml dosežena pri T_{max} (eno uro po dajanju) in v stabilnih pogojih. Srednja vrednost serumske koncentracije, izmerjene 12 ur po dajanju ciprofloksacina (najmanjša koncentracija), je bila med 0,12 in 0,19 µg/ml.

Zdravljenje se je začelo 24 ur po izpostavitvi sporam bakterije vraničnega prisada. Pri živalih, ki so bile 30 dni peroralno zdravljene s ciprofloksacinom, je bila smrtnost manjša (ena od devetih živali) kot v skupini, ki je dobivala placebo (devet od desetih živali). Razlika je bila statistično pomembna (p = 0,001). Po končanem 30-dnevnem zdravljenju je poginila ena izmed živali, ki so jih zdravili s ciprofloksacinom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ciprofloksacin se po peroralnem zaužitju (tablete v odmerkih 250 mg/500 mg/750 mg) hitro in skoraj popolnoma absorbira pretežno iz tankega črevesa. Serumska koncentracija je največja ena do dve uri po zaužitju zdravila.

povprečne serumske koncentracije ciprofloksacina (mg/l) po peroralni uporabi (čas po zaužitju tablet)			
čas (ure)	250 mg	500 mg	750 mg
0,5	0,9	1,7	2,9
1,0	1,3	2,5	3,5
2,0	0,9	2,0	2,9
4,0	0,5	1,3	1,7
8,0	0,3	0,6	0,8
12,0	0,2	0,4	0,5

Absolutna biološka uporabnost je približno 70- do 80-odstotna. Največje serumske koncentracije (C_{max}) in celotne površine pod krivuljami serumskih koncentracij pri posameznih časih (AUC) se povečujejo sorazmerno z odmerkom.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže malo ciprofloksacina (20 - 30 %) in ker je ta v plazmi pretežno v neionizirani obliki, lahko skoraj celoten odmerek prosto prehaja v zunajžilni prostor.

Velik porazdelitveni volumen, 2 do 3 l/kg telesne mase, s stabilno koncentracijo kaže, da ciprofloksacin prehaja v tkiva; njegove koncentracije v tkivih so večje kot v serumu.

Presnova

Znani so štirje presnovki ciprofloksacina, ki so jih odkrili v majhnih koncentracijah. To so desetilenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) in formilciprofloksacin (M 4). Presnovki M 1, M 2 in M 3 delujejo protibakterijsko; njihova učinkovitost je primerljiva ali manjša od učinkovitosti nalidiksne kisline. Že najmanjša količina M 4 je enako protibakterijsko učinkovita kot norfloksacin.

Izločanje

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

izločanje (% odmerka ciprofloksacina) peroralna uporaba		
	Seč	blato
ciprofloksacin	44,7	25,0
presnovki (M1 – M4)	11,3	7,5

Ledvični očistek je 0,18 do 0,3 l/h/kg, celotni telesni očistek pa 0,48 do 0,60 l/h/kg. Ciprofloksacin se izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

a) Akutna toksičnost

Akutna toksičnost se med peroralnim zdravljenjem s ciprofloksacinom pojavi zelo redko. Glede na posamezno vrsto živali je LD_{50} po peroralnem zdravljenju 2500 do 5000 mg/kg.

živalska vrsta	način uporabe	LD_{50} (mg/kg)
miš	per os	pribl. 5000
podgana	per os	pribl. 5000
zajec	per os	pribl. 2500
miš	i.v.	pribl. 290
podgana	i.v.	pribl. 145
zajec	i.v.	pribl. 125
pes	i.v.	pribl. 250

b) Kronična toksičnost

Štiritedenske subakutne preiskave o tem, kako živali prenašajo zdravilo

Peroralna uporaba: Podgane so brez posledic prenašale odmerke do vključno 100 mg/kg. Pri psih so zaradi sproščanja histamina opazili psevdoalergijske reakcije.

Parenteralna uporaba: V obeh skupinah, ki so jim dajali največje odmerke (podganam 80 mg/kg in opicam 30 mg/kg), so se pojavili v sedimentu seča kristali, ki so vsebovali ciprofloksacin. Pojavile so se tudi spremembe v ledvičnih tubulih z značilnimi reakcijami na tujke (zaradi obarjanja kristaloidnih kompleksov).

Spremembe ledvičnih tubulov niso posledica primarno toksičnega delovanja ciprofloksacina (kot npr. pri aminoglikozidih), ampak sekundarne vnetne reakcije na tujke zaradi obarjanja kristaliničnih kompleksov v distalnem tubulnem sistemu ledvic (gl. tudi subkronične in kronične preiskave o toleranci za zdravila).

Trimesečne subkronične preiskave o tem, kako živali prenašajo zdravilo

Peroralna uporaba: Podgane so vse odmerke do vključno 500 mg/kg prenašale brez posledic. Pri opicah so se v skupini, ki so ji dajali največje odmerke (135 mg/kg), pojavile kristalurija in spremembe ledvičnih tubulov.

Parenteralna uporaba: Čeprav so bile spremembe v ledvičnih tubulih, ki so se pojavile pri podganah, v nekaterih primerih zelo neizrazite, so se pojavile pri vseh skupinah. Pri opicah so se pojavile samo v skupini, ki so ji dajali največje odmerke (18 mg/kg), in so bile povezane z nekoliko zmanjšanim številom eritrocitov in rahlo zmanjšano vrednostjo hemoglobina.

Šestmesečne kronične preiskave o tem, kako živali prenašajo zdravilo

Peroralna uporaba: Podgane in opice so brez posledic prenašale odmerke do vključno 500 mg/kg oziroma 30 mg/kg. Pri nekaterih opicah, ki so dobivale največje odmerke (90 mg/kg), so se pojavile spremembe distalnih ledvičnih tubulov.

Parenteralna uporaba: Pri opicah, ki so dobivale največje odmerke (20 mg/kg), so se rahlo zvečale koncentracije sečnine in kreatinina ter pojavile spremembe distalnih ledvičnih tubulov.

c) Karcinogenost

V raziskavah o karcinogenosti so miši 21 mesecev dobivale do 1000 mg ciprofloksacina/kg telesne mase na dan, podgane pa 24 mesecev 125 mg/kg telesne mase na dan (po 22. tednu so odmerek zvečali na 250 mg/kg telesne mase na dan). Znakov kancerogenega delovanja niso opazili v nobeni skupini.

č) *Vpliv na reprodukcijo*

- *Raziskave plodnosti pri podganah*

  Ciprofloksacin ni zmanjšal plodnosti, znotrajmaterničnega razvoja in postnatalnega razvoja mladih živali ter plodnosti generacije F_1.

- *Raziskave embriotoksičnosti*

  Pokazateljev za embriotoksično ali teratogeno delovanje ciprofloksacina niso odkrili.

- *Peri- in postnatalni razvoj pri podganah*

  Vpliva na peri- in postnatalni razvoj živali niso ugotovili. Pri mladih živalih na koncu obdobja razvoja histološko niso ugotovili poškodb sklepov.

d) Mutagenost

Narejenih je bilo 8 *in vitro* testov za mutagenost ciprofloksacina.

Rezultati testov

	Test	rezultat
Salmonela	mikrosomski test	negativen
E. coli	DNK-reparacijski test	negativen
	mutacijski test na mišjih limfomskih celicah	pozitiven
	V_{79} celični HGPRT-test na kitajskih hrčkih	negativen
	celični transformacijski test na zarodkih sirijskih hrčkov	negativen
Saccharomyces cerev.	točkovni mutacijski test	negativen
	navzkrižni test (ang. *Crossover*) in test genske konverzije (v mitozi)	negativen
	DNK-reparacijski test na primarni kulturi podganjih hepatocitov	pozitiven

Dva od osmih testov sta bila pozitivna, vendar pa so bili rezultati naslednjih štirih *in vivo* testov negativni:

test	Rezultat
DNK-reparacijski test na podganjih hepatocitih	Negativen
mikronuklearni test pri miših	Negativen
dominanten letalni test pri miših	Negativen
kostni mozeg kitajskih hrčkov	Negativen

Čeprav sta bila izvida dveh od osmih testov *in vitro* (mutacijski test na mišjih limfomskih celicah in DNK-reparacijski test na primarni kulturi podganjih hepatocitov (UDS)) pozitivna, so bili vsi *in vivo* testi (ki so pokrivali vse pomembne točke) negativni.

Na podlagi rezultatov raziskav ugotavljamo, da ciprofloksacin ne deluje mutageno. To so potrdili negativni izvidi dolgotrajnih raziskav o kancerogenosti pri miših in podganah.

e) Posebne raziskave o tem, kako živali prenašajo zdravilo

Iz primerjalnih raziskav na živalih s starejšimi zaviralci giraze (npr. nalidiksna kislina in pipemidna kislina) in novejšimi zaviralci giraze (npr. norfloksacin in ofloksacin) vemo, da te učinkovine povzročajo značilne poškodbe: poškodbe ledvic in hrustanca odraščajočih živali na obremenjenih sklepih ter okvare oči.

<u>Vplivi zdravila na ledvice</u>
Kristaljenje, ki so ga opazili pri raziskavah na živalih se je pojavilo predvsem pri določenih vrednostih pH, ki pa za ljudi ne veljajo.

Počasna infuzija ciprofloksacina – v primerjavi s hitro – zmanjša nevarnost obarjanja kristalov.

Obarjanje kristalov v ledvičnih tubulih ne povzroči takoj in v vseh primerih ledvične okvare. V raziskavah pri živalih so se okvare (izrazita kristalurija) pojavile samo pri tistih, ki so dobivale velike odmerke ciprofloksacina. Čeprav so veliki odmerki vedno povzročili kristalurijo, se pri živalih celo več kot šest mesecev v posameznih distalnih ledvičnih tubulih niso pojavile okvare in reakcije na tujke.

Ledvičnih okvar brez izločanja kristalov niso opazili. Ledvične okvare, ki so jih opazili v raziskavah pri živalih, torej niso (tako kot npr. pri aminoglikozidih) posledica primarnega toksičnega delovanja ciprofloksacina na ledvično tkivo, ampak značilna sekundarna vnetna reakcija na tujek zaradi obarjanja kristalnih kompleksov ciprofloksacina, magnezija in beljakovin.

Vplivi zdravila na sklepe
Podobno kot drugi zaviralci giraze tudi ciprofloksacin povzroča poškodbe velikih nosilnih sklepov mladih živali.

Obseg poškodb hrustanca je odvisen od starosti, živalske vrste in odmerka. Razbremenitev sklepov bistveno zmanjša poškodbe. V raziskavah z odraslimi živalmi (podgana, pes) poškodb hrustanca ni bilo.

Raziskave o kataraktogenem delovanju
V toksikološkega raziskavah so ugotovili, da zdravljenje s ciprofloksacinom ne vpliva na nastanek katarakte; domnevali so, da je pri parenteralnem zdravljenju njegova biološka uporabnost največja; zdravljenje je trajalo šest mesecev.

Vplivi zdravila na mrežnico
Ciprofloksacin se veže na strukture, ki vsebujejo melanin, tudi na mrežnico. Vpliv ciprofloksacina na mrežnico so ugotavljali pri več pigmentiranih živalskih vrstah. Zdravljenje s ciprofloksacinom ni vplivalo na morfološke strukture mrežnice in elektroretinografske rezultate.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza, koruzni škrob, krospovidon, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 4000, titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

niso znane

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 ^{o}C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ciprobay 250 mg filmsko obložene tablete: škatla z 10 filmsko obloženimi tabletami (1 x 10 tablet v pretisnem omotu – AL/PP)
Ciprobay 500 mg filmsko obložene tablete: škatla z 10 filmsko obloženimi tabletami (1 x 10 tablet v pretisnem omotu – AL/PP)
Ciprobay 750 mg filmsko obložene tablete: škatla z 10 filmsko obloženimi tabletami (1 x 10 tablet v pretisnem omotu – AL/PP)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Bayer Pharma d. o. o., Celovška 135, Ljubljana

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 09. 12. 2005