

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS CIFRAN

500 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur Ciprofloksacīna hidrohlorīdu, kas atbilst 500 mg ciprofloksacīna (*Ciprofloxacinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Cifran 500 mg apvalkotās tabletes.

Baltas vai pelēki baltas krāsas, apaļas apvalkotās tabletes ar slīpām malām un reljefiem burtiem "CFT" vienā pusē un "500" otrā pusē, un rombu abās pusēs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ciprofloksacīns ir indicēts tādu infekciju ārstēšanai, kuru izraisītāji ir ciprofloksacīna - jutīgie mikroorganismi:

- Augšējo un apakšējo urīnceļu infekcijas, piemēram, akūts nekomplicēts cistīts, complicētas infekcijas un pielonefrīts;
- Smagas ādas un mīksto audu infekcijas, kuru izraisītājas ir gramnegatīvās baktērijas.
- Osteomielīts, kura izraisītājas ir gramnegatīvās baktērijas;
- Smagas, gramnegatīvo baktēriju ierosinātas, sistēmiskas infekcijas, piemēram, septicēmija, infekcijas pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu.;
- Smags bakteriāls enterīts;
- Dzimūorgānu infekcijas, ieskaitot akūtu nekomplicētu gonoreju; hronisku prostatītu;
- Elpceļu infekcijas, ieskaitot pneimoniju, kuras izraisītājas ir aerobās gramnegatīvās baktērijas. Ciprofloksacīns nav pirmās izvēles preparāts ambulatoro pacientu pneimokoku izraisītas pneimonijas ārstēšanā;

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem (5 līdz 17 gadus veciem) akūtas, cistiskas plaušu fibrozes, kuras izraisītāja ir *Pseudomonas aeruginosa*, paasinājuma ārstēšanā.

Šajā vecuma grupā citu indikāciju gadījumā ciprofloksacīnu ārstēšanai nav ieteicams izmantot.

Rūpīgi jāapsver oficiālie pareizas antibakteriālo līdzekļu lietošanas nosacījumi.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ciprofloksacīna tablešu devu nosaka infekcijas smagums un veids, infekcijas izraisītāja mikroorganisma (u) jutība, kā arī pacienta vecums, ķermeņa masa un pacienta nieru funkcija. Atbilstoši pacienta stāvoklim ārstēšanu var sākt ar tabletēm vai intravenozu injekciju. Terapijas ilgums ir atkarīgs no stāvokļa smaguma un slimības klīniskās un bakterioloģiskās gaitas. Principā, terapija ir jāturpina ne mazāk kā 3 dienas pēc tam, kad ķermeņa temperatūra ir atgriezusies normas robežās, vai ir izzuduši klīniskie simptomi. Turpmāk ieteiktās devas ir uzskatāmas par vadlīnijām un attiecas tikai uz gadījumiem, kad preparātu lieto perorāli.

(Ievērot, ka atšķirīgi devu ieteikumi attiecas uz intravenozu ciprofloksacīna lietošanu).

Indikācijas	Devas
Augšējo un apakšējo urīnceļu infekcijas: <ul style="list-style-type: none"> akūts nekomplicēts cistīts sievietēm; komplicētas urīnceļu infekcijas un pielonefrīts. 	100 – 250 mg divas reizes dienā, trīs dienas. 250 – 500 mg divas reizes dienā. Ārstēšana parasti ilgst 7 – 14 dienas.
Akūta, nekomplicēta gonoreja (uretrīts un cervicīts). Prostatīts.	250 – 500 mg vienreizējā devā. 500 mg divas reizes dienā. Ārstēšana parasti ilgst līdz 28 dienām.
Elpceļu infekcijas.	250 – 500 mg divas reizes dienā. Ārstēšana parasti ilgst 7 – 14 dienas.
Aerobo gramnegatīvo baktēriju izraisīta pneimoniya.	500 mg divas reizes dienā. Ārstēšana parasti ilgst 7 – 14 dienas.
Smagas ādas un mīksto audu infekcijas un gramnegatīvo baktēriju izraisīts Osteomielīts.	500 – 750 mg divas reizes dienā. Smagu ādas un mīksto audu infekciju ārstēšana ilgst 5 – 10 dienas. Osteomielīta ārstēšana parasti ilgst 4 – 6 nedēļas vai ilgāk.
Smags bakteriāls enterīts.	500 mg divas reizes dienā. Ārstēšanas ilgums parasti 3 – 7 dienas.
Smagas sistēmiskas infekcijas, kuru izsaucējas gramnegatīvās baktērijas.	Līdz 750 mg divas reizes dienā.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> izsauktas, akūtas, cistiskas plaušu fibrozes paasinājuma ārstēšana bērniem un pusaudžiem, vecumā no 5 – 17 gadiem.	40 mg/kg/24 stundās, dalītu divās devās, (maksimāli 1500 mg dienā). Ārstēšanas ilgums parasti 10 – 14 dienas.

Pacientiem ar novājinātu imūnsistēmu, iespējamās vai apstiprinātas grampozitīvas infekcijas ārstēšanu rekomendē kombinēt ar citām antibiotikām.

Bērniem un pusaudžiem akūtas, cistiskas plaušu fibrozes paasinājuma gadījumā jāapsver kombinēta terapija ar citām, pret *Pseudomonas aeruginosa*, efektīvām antibiotikām.

Vecāka gadagājuma pacienti

Gados vecākiem pacientiem jāsaņem slimības smagumam un kreatinīna klīrensam atbilstoša preparāta deva.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Pieaugušie:

Nieru darbības traucējumi

Kreatinīna klīrness	Kreatinīna koncentrācija serumā	Deva
31 – 60 ml/min/ 1,73m ²	120 – 170 μmol (1,4 – 1,9 mg/dl)	Maksimālā deva – 1000 mg dienā

$\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$\geq 175 \text{ } \mu\text{mol} (\geq 2,0 \text{ mg/dL})$	Maksimālā deva – 500 mg dienā
-----------------------------------	--	----------------------------------

Pacientiem nepieciešama rūpīga kontrole. Specifiskos gadījumos, tādos kā aknu un nieru mazspēja, varētu būt piemērota ciprofloksacīna koncentrācijas kontrole asinīs. Intervāls starp devām ir tāds pats kā normālas nieru darbības gadījumā.

Nieru darbības traucējumi + hemodialīze

Ieteicamā deva: 500 mg dienā. Devu ieņem vienā reizē, pēc hemodialīzes.

Nieru darbības traucējumi + ilgstoša ambulatora peritoneāla hemodialīze

Ieteicamā deva: 500 mg dienā. Devu ieņem vienā reizē, pēc hemodialīzes.

Aknu darbības traucējumi

Devu pielāgošana nav nepieciešama vieglas vai vidēji smagas aknu mazspējas gadījumā, bet smagas aknu mazspējas gadījumā jāapsver devu korekcijas nepieciešamība.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Devu pielāgošana ir norādīta sadaļā "Nieru darbības traucējumi".

Bērni un pusaudži (vecumā no 5 – 17 gadiem) Devas bērniem ar samazinātu nieru un aknu funkciju nav pētītas.

Lietošanas veids

Tabletes jānorij kopā ar šķidrumu. Tās atļauts ieņemt jebkurā laikā, neatkarīgi no ēdienreizēm. Ieņemot tabletes, kad kuņģis ir tukšs, paātrinās aktīvās vielas absorbcijas ātrums. Piena produkti ar augstu kalcija saturu (piens, jogurts) ciprofloksacīna absorbciju var samazināt (skatīt apakšpunktu 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi).

4.3 Kontrindikācijas

Ciprofloksacīns kontrindicēts:

- pacientiem ar paaugstinātu jutību anamnēzē pret ciprofloksacīnu vai citiem hinolonu grupas līdzekļiem, vai jebkuru tablešu sastāvā ietilpstošo palīgvielu anamnēzē.
- Pacientiem, kuriem anamnēzē cīpslu slimības, kas saistītas ar fluorhinolonu grupas preparātu lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).
- Grūtniecības un zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6 Grūtniecība un zīdīšana).
- Ciprofloksacīns ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem augšanas periodā (vecumā no 5 – 17 gadiem), izņemot gadījumus, kad jāārstē cistiskas plaušu fibrozes paasinājums (skatīt apakšpunktus 4.1 Terapeitiskās indikācijas, 4.2 Devas un lietošanas veids, 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).
- Bērniem līdz 5 gadu vecumam.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošana pacientiem ar epilepsiju vai citām CNS slimībām:

Pacientiem ar epilepsiju vai citiem CNS traucējumiem (piemēram, pazeminātu krampju sliekšni; ja anamnēzē ir krampju lēkmes; samazināta asins plūsma smadzenēs; smadzeņu struktūras izmaiņas vai trieka) ciprofloksacīnu atļauts lietot tikai pēc tam, kad rūpīgi izvērtēta ieguvuma/riska attiecība, jo pastāv iespēja, ka nevēlamās blakusparādības centrālajā nervu sistēmā šiem pacientiem rada paaugstinātu risku.

Ir aprakstīta ar ciprofloksacīna lietošanu saistīta kristālūrija. Pacienti, kas saņem ciprofloksacīnu, ļoti labi jāhidratē, kā arī jāizvairās no pārliedas urīna sārmainības.

Pseudomembranozs kolīts ir īpaša enterokolīta forma, kas iespējama antibiotisko līdzekļu lietošanas laikā (vairumā gadījumu to izraisa *Clostridium difficile*). Ja terapijas laikā vai pēc tās beigām novēro smagu, nepārejošu caureju, jāveic attiecīgi pasākumi, lai to novērstu. Pat, ja pastāv tikai aizdomas par *Clostridium difficile*, ciprofloksacīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jānozīmē piemērota terapija.

Flourhinolonu antibiotisko līdzekļu terapijas laikā, īpaši gados veciem cilvēkiem, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi ir saņēmuši ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, ir novērots cīpslu iekaisums un cīpslu plīsumi (galvenokārt tiek skarta Ahileja cīpsla). Pēc pirmajām sāpju vai iekaisuma pazīmēm terapija ir jāpārtrauc un skartā ekstremitāte ir jāatslogo. Ja simptomus novēro Ahileja cīpslā, jāveic pasākumi, lai izvairītos no abu cīpslu plīsuma (piemēram, uz Ahileja cīpslām jāliek šinas vai jālieto atbalsti abiem papēžiem). (skatīt apakšpunktu 4.3 Kontrindikācijas).

Ciprofloksacīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ģimenes anamnēzē vai pašiem ir glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes deficīts, jo viņiem pastāv tendence uz hemolītiskām reakcijām pret hinolonu grupas preparātiem.

Ciprofloksacīns jālieto ar piesardzību pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Ciprofloksacīna lietošana ar fotosensibilizāciju ir saistīta reti. Tomēr, pacientiem ciprofloksacīna terapijas laikā jāiesaka izvairīties no saules vai ultravioleto staru iedarbības.

Tā kā ciprofloksacīnam ir zināma aktivitāte pret *Mycobacterium tuberculosis*, ņemot paraugus ciprofloksacīna terapijas laikā, iespējams iegūt pseidonegatīvas kultūras.

Ciprofloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagu miastēniju.

Ciprofloksacīns ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem augšanas periodā (vecumā no 5 – 17 gadiem), izņemot gadījumus, kad jāārstē cistisks plaušu fibrozes paasinājums. Pētījumi ar nenobriedušiem dzīvniekiem uzrāda, ka ciprofloksacīns var izraisīt noslogotu locītavu artropātiju. Tomēr, apskatot drošības datus pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem (galvenokārt pacienti ar cistisku fibrozi), ar zāļu lietošanu saistītu skrimšļaudu vai locītavu bojājumu pazīmes nav konstatētas.

Ja pastāv aizdomas, ka *Pseudomonas aeruginosa* vai stafilokoku izraisītas infekcijas terapija ir nesekmīga, jāveic mikrobioloģiski pētījumi, lai konstatētu rezistentos patogēnus.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Teofilīns un citi ksantīna atvasinājumi

Vienlaicīga ciprofloksacīna un teofilīna lietošana var paaugstināt teofilīna koncentrāciju plazmā. Tas var ierosināt teofilīna izraisītas nevēlamas blakusparādības, kas ļoti retos gadījumos ir bīstamas dzīvībai. Vienlaicīgi ordinējot teofilīnu, ir jākontrolē tā koncentrācija plazmā un teofilīna deva atbilstoši jāpielāgo. Vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu nozīmējot kofeīnu vai pentoksifilīnu, ir dati, ka pieaug šo ksantīna atvasinājumu koncentrācija plazmā.

Antacīdie līdzekļi, dzelzs, cinks, sukralfāts, kalcijs, didanozīns, perorāli lietojamie barojošie šķīdumi, piena produkti

Ciprofloksacīna absorbcija samazinās, ja vienlaicīgi ar to lieto dzelzi, cinku, sukralfātu, antacīdos līdzekļus, kā arī augsti buferētas zāles, kas satur magniju, alumīniju vai kalciju. Tas

attiecas arī uz sukralfātu, pretvīrusu preparātiem, kas satur buferētus didanozīna savienojumus, perorāli lietojamiem barojošajiem šķīdumiem un lieliem piena produktu daudzumiem (piens vai šķidrie piena produkti, piemēram, jogurts). Tādējādi ciprofloksacīns jāieņem vai nu 1 līdz 2 stundas pirms vai, ne mazāk kā, 4 stundas pēc iepriekš nosaukto produktu lietošanas.

Probenecīds

Vienlaicīgi lietojot, probenecīds samazina ciprofloksacīna izdalīšanos caur nierēm.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka vienlaicīga ļoti lielu hinolona grupas preparātu devu un noteiktu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (izņemot acetilsalicilskābi) lietošana var provocēt krampjus.

Ciklosporīns

Lietoju vienlaicīgi ciprofloksacīnu un ciklosporīnu novēro pārejošu plazmas kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos. Šādiem pacientiem regulāri jāpārbauda kreatinīna koncentrācija plazmā.

Glibenklamīds

Vienlaicīga ciprofloksacīna un glibenklamīda lietošana var pastiprināt glibenklamīda iedarbību.

Premedikācijas preparāti Opiātu grupas premedikācijas līdzekļus (piemēram, *papaveretum*) vai opiātu grupas premedikācijas preparātus, ko lieto kopā ar antiholīnērgiskajiem premedikācijas līdzekļiem (piemēram, atropīnu vai hioscīna hidrobromīdu), ieteicams nelietot kopā ar ciprofloksacīnu, jo samazinās ciprofloksacīna koncentrācija serumā.

Vienlaicīga ciprofloksacīna un benzodiazepīna grupas premedikācijas preparātu lietošana ciprofloksacīna koncentrāciju plazmā neietekmē. Tomēr, sakarā ar to, ka vienlaicīgi lietojot ciprofloksacīnu un diazepāmu, ir aprakstīts samazināts diazepāma klirens un tā eliminācijas pusperioda pagarinājums, un, atsevišķos gadījumos, arī lietojot kopā ar midazolāmu, ieteicama rūpīga benzodiazepīna grupas preparāta terapijas kontrole.

Perorālie antikoagulanti, piemēram, varfarīns

Ir dati par asinsecēšanas laika pagarināšanos.

Metoklopramīds

Metoklopramīds paātrina ciprofloksacīna absorbciju, bet ciprofloksacīna biopieejamību neietekmē.

Fenitoīns

Vienlaicīgas ciprofloksacīna un fenitoīna lietošanas rezultātā var pieaugt vai samazināties fenitoīna koncentrācija serumā, tamdēļ ir ieteicams kontrolēt preparāta koncentrāciju.

Meksiletīns

Vienlaicīga ciprofloksacīna un meksiletīna lietošana var paaugstināt meksiletīna koncentrāciju plazmā.

Ropinriols

Pastāv iespēja, ka pieaugs ropinirola koncentrācija plazmā un tā izraisīto nevēlamo blakusparādību biežums. Kombinētas lietošanas gadījumā var būt nepieciešams pastiprināt klīnisko kontroli un pielāgot ropinirola devu.

Buferēti didanozīna preparāti

Ir dati par klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar buferētiem didanozīna preparātiem (lūdzu skat. augstāk).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Ciprofloksacīns, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Cifran grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3 Kontrindikācijas). Tāpat kā citi hinoloni, ciprofloksacīns nenobriedušiem dzīvniekiem izraisa artropātiju un, tādējādi, tā lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta.

Preparāta lietošana mātēm bērna zīdīšanas periodā ir kontrindicēta, jo hinolonu grupas preparāti, kas nozīmēti terapeitiskās devās, izdalās ar mātes pienu daudzumos, kas, iespējams, var ietekmēt jaundzimušo.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ciprofloksacīns var ietekmēt reakcijas tādā apjomā, ka ir traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus, apkalpot mehānismus vai droši veikt darbu (skatīt apakšpunktu 4.8 Nevēlamās blakusparādības). Visvairāk tas attiecas uz terapijas sākuma periodu vai gadījumos, kad devu palielina vai preparātu lieto vienlaicīgi ar alkoholu.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamas blakusparādības ir aprakstītas 5 līdz 14 % pacientu, kas saņem ciprofloksacīnu. Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības izpaužas kā traucējumi kuņģa – zarnu traktā un centrālajā nervu sistēmā.

Ir novērotas sekojošas nevēlamas blakusparādības:

Paaugstinātas jutības reakcijas

Dažos gadījumos pēc pirmās preparāta devas ir novērotas sekojošas reakcijas. Ja novēro šādas reakcijas, ciprofloksacīna lietošana nekavējoties ir jāpārtrauc un jāinformē ārstējošais ārsts.

Bieži (>1/100, <1/10): ādas reakcijas, tādas kā izsitumi, nieze. Zāļu izraisīts drudzis.

Ļoti reti (<1/10 000): punktveida asiņošana uz ādas (petēhijas), asiņojošas vezikulas (*haemorrhagic bullae*) un sīki mezgliņi (papulas) ar krevelēm, kas norāda, ka ir skarti asinsvadi (vaskulīts), nātrene, *erythema nodosum*, *erythema multiformae* (vieglas līdz ļoti smagām formām, piemēram, Stīvensa – Džonsona sindroms), Laiela sindroms.

Intersticiāls nefrīts, hepatīts un aknu nekroze – līdz pat dzīvībai bīstamai aknu mazspējai. Dažos gadījumos pēc pirmās preparāta devas novēro anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas (piemēram, pievienojas sejas, asinsvadu un balsenes tūska, līdz elpas trūcumam un šokam). Novērojot šādas reakcijas, ciprofloksacīna lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk pret šoka terapija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži (>1/100, <1/10): slikta dūša, caureja, vemšana, gremošanas traucējumi, sāpes vēderā, gāzu uzkrāšanās, apetītes zudums.

Reti (>1/10 000, <1/1000): pseidomembranozs kolīts.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži (>1/100, <1/10): reibonis, galvassāpes, nogurums, uzbudinājums, trīce, apmulsums.

Ļoti reti (<1/10000): bezmiegs, parestēzijas, svīšana, ataksija, krampju lēkmes (epilepsijas gadījumā var būt pazemināts krampju sliekšnis), paaugstināts intrakraniālais spiediens, uzbudinājuma stāvokļi, nakts murgi, stresa stāvoklis, depresija, halucinācijas.

Atsevišķos gadījumos: psihiskas reakcijas (dažos gadījumos – arī pašievainošanās iespēja). Dažos gadījumos šīs reakcijas ir bijušas pēc pirmās zāļu devas. Šo reakciju gadījumā ciprofloksacīna lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc un jāinformē ārstējošais ārsts.

Maņu orgānu darbības traucējumi

Ļoti reti (<1/10 000): patoloģiska garšas un ožas sajūta, kā arī ožas sajūtas zudums, kas parasti izzūd pēc terapijas beigām, redzes traucējumi (piemēram, diplopija, hromatopsija), troksnis ausīs, pārejošs dzirdes (īpaši– augstfrekvences skaņu uztveres) zudums.

Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk (>1/1 000, <1/100): sirdsklauves.

Ļoti reti (<1/10 000): perifēra tūska, karstuma viļņi, migrēna, samaņas zudums, tahikardija.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk (>1/1 000, <1/100): sāpes un tūska locītavās.

Ļoti reti (<1/10 000): muskuļu sāpes, cīpslu apvalku iekaisums (*tendosinovīts*);

Atsevišķos gadījumos: fluorhinolonu grupas zāļu lietošanas laikā ir iespējams tendonīts un cīpslu plīsums (piemēram, Ahileja cīpsla). Šādas parādības galvenokārt ir novērotas gados vecākiem pacientiem, kas iepriekš ilgstoši ārstēti ar kortikosteroīdu grupas preparātiem.

Atsevišķos gadījumos: miastēnijas simptomu saasināšanās.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk (>1/1 000, <1/100): eozinoflija, leukopēnija, granulocitopēnija, anēmija, trombocitopēnija.

Ļoti reti (<1/10 000): leukocitoze, trombocitoze, hemolītiska anēmija, pancitopēnija, agranulocitoze, protrombīna laika svārstības.

Izmeklējumi

Pacientiem, sevišķi ar aknu bojājumiem var parādīties pārejoša transamināžu un sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās vai holestātiska dzelte; var novērot pārejošu urīnvielas, kreatinīna vai bilirubīna koncentrācijas pieaugumu serumā.

Ļoti reti (< 1/10000): hiperglikēmija, kristālūrija vai hematūrija.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk (>1/1 000, <1/100): plaušu embolija, elpas trūkums, plaušu tūska, deguna asiņošana, asiņainas krēpas un žagas.

Citas

Ļoti reti (<1/10 000): astēnija, pārejoši nieru darbības traucējumi līdz pat pārejošai nieru mazspējai, fotosensibilizācija (skatīt apakšpunktu 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā).

Ilgstoša un atkārtota ciprofloksacīna lietošana var izraisīt superinfekciju ar rezistentām baktērijām vai sēnītēm.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas pieredze ir ierobežota, bet ciprofloksacīns tiek uzskatīts par maztoksisku savienojumu. 12 g ciprofloksacīna izraisīja vieglus toksicitātes simptomus. Akūtas pārdozēšanas gadījumā novēro atgriezeniskus nieru bojājumus. Akūtas 16 g ciprofloksacīna pārdozēšanas gadījumā ir ziņots par akūtu nieru mazspēju.

Pārdozēšanas simptomi var izpausties ar reiboni, trīci, galvassāpēm, nogurumu, krampju lēkmēm, halucinācijām, neskaidru apziņu, kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumiem, aknu un nieru darbības traucējumiem, kristalūriju, hematūriju.

Pārdozēšanas gadījumā ir jāizvada kuņģa saturs, ierosinot vemšanu vai veicot kuņģa skalošanu. Pietiekami drīz ir jāievada magniju un kalciju saturoši antacīdie līdzekļi, lai samazinātu ciprofloksacīna uzsūkšanos.

Piedevām pacientam ir jāsaņem uzturoša terapija, jānodrošina adekvāta hidratācija. Svarīgi ir novērot nieru darbību, tai skaitā urīna pH un paskābināšanu, ja nepieciešamas, lai pasargātu no kristalūrijas rašanās. Lai samazinātu ciprofloksacīna koncentrāciju serumā var uzsākt dialīzi (eliminējas < 10 %).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Fluorhinolonu grupas antibakteriāls līdzeklis.

ATĶ kods: J01M A02

Aktivitāte

Ciprofloksacīns ir sintētisks fluorhinolonu klases 4-hinolona atvasinājumu grupas antibakteriāls līdzeklis.

Darbības mehānisms

Kā fluorhinolonu klases antibakteriāls līdzeklis, ciprofloksacīns iedarbojas uz DNS - girāzes kompleksu un topoizomerāzi IV.

Aktivitātes spektrs

Robežvērtības: NCCLS: S ≤ 1 mg/L; I = 1 - 4 mg/L; R ≥ 4 mg/L.

BSAC: S ≤ 1 mg/L; R ≥ 2 mg/L, izņemot *Pseudomonas*, kad R ≥ 8 mg/L un UTI R ≥ 8 mg/L.

Jutība

Dažu sugu iegūtās rezistences izplatība, atkarīgi no ģeogrāfiskā izvietojuma un laika, var atšķirties. Tādējādi ir būtiski iegūt informāciju par vietējās rezistences īpatnībām, jo īpaši gadījumos, kad jāārstē smagākas infekcijas. Tabulā zemāk sniegtā informācija norāda tikai aptuvenas vadlīnijas vai mikroorganismi ir jutīgi pret ciprofloksacīnu vai nav.

Mikroorganismi	Rezistences izplatība
Jutīgie mikroorganismi:	
Grampozitīvas baktērijas	
<i>Staphylococcus aureus</i> (jutīgi pret meticilīnu)	0 – 14 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0 – 17 %
Gramnegatīvas baktērijas	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 – 93 %
<i>Acinetobacter spp.</i>	14 – 70 %
<i>Aeromonas hydrophila</i>	
<i>Brucella melitensis</i>	
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	0 – 82 %
<i>Citrobacter freundii</i>	0 – 4 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 – 3%
<i>Enterobacter spp.</i>	3 – 13 %

<i>Escherichia coli</i>	2 – 7 %
<i>Haemophyllus influenzae</i>	0 – 1 %
<i>Klebsiella spp.</i>	2 – 21 %
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Morganella morganii</i>	1 – 2 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5 %
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0 – 10 %
<i>Proteus vulgaris</i>	4 %
<i>Providencia spp.</i>	4 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 – 28 %
<i>Salmonella spp.</i>	
<i>Salmonella typhi</i>	0 – 2 %
<i>Serratia liquefaciens</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	23 %
<i>Shigella spp.</i>	
<i>Vibrio spp.</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
Anaerobie mikroorganismi*	
<i>Peptococcus spp.</i>	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	
<i>Veillonella parvula</i>	
Citi patogēni	
<i>Legionella pneumophila</i>	
Starpposms	
<i>Viridans streptococci</i>	5 – 9 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,8 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,8 %
Citi patogēni	
<i>Chlamydia spp.</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	11 %
Rezistenti organismi	
Grampozitīvi aerobi organismi	
<i>Staphylococcus aureus</i> (pret meticilīnu rezistenti)	48 – 90 %
<i>Enterococcus spp</i>	
Gramnegatīvi aerobi organismi	
<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	
<i>Nocardia asteroides</i>	
Anaerobi organismi	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	

* Ārstējot anaerobo mikroorganismu izraisītas infekcijas, ciprofloksacīns nav uzskatāms par pirmās izvēles preparātu.

Pētījumi *in vitro* uzrāda, ka rezistence pret ciprofloksacīnu parasti iestājas bakteriālās topoizomerāzes mutāciju dēļ. Parasti rezistence attīstās lēni un pakāpeniski ("daudzkārtēju soļu" veidā).

Krusteniska rezistence starp fluorhinolonu grupas preparātiem ir iespējama gadījumā, ja rezistences mehānisms ir saistīts ar mutācijām bakteriālajās girāzēs. Tomēr, atsevišķas mutācijas klīnisku rezistenci neizraisa, bet daudzkārtējas mutācijas parasti izraisa klīnisku rezistenci pret visiem preparātiem, klases ietvaros. Necaurļaidība un / vai aktīvās vielas rezistences noplūdes sūkņa mehānisms var dažādā veidā ietekmēt jutību pret fluorhinoloniem, kas zāļu klases ietvaros ir atkarīgs no preparāta fizikāli – ķīmiskajām īpašībām un tā afinitātes pret transporta sistēmām.

Ciprofloksacīns *in vitro* ir efektīvs pret lielu skaitu gramnegatīvām aerobām baktērijām, ieskaitot *P. aeruginosa*. Daži grampozitīvie mikroorganismi, tādi kā stafilokoki un streptokoki ir vidēji jutīgi pret ciprofloksacīnu *in vitro*, bet ciprofloksacīns nav pirmās izvēles antibiotika infekcijas ārstēšanā, kuru izsauc šis patogēns. Līdzīgi kā daži anaerobie mikroorganismi, piemēram, *Peptococci* un *Peptostreptococci*, kas ir jutīgi pret ciprofloksacīnu, bet ciprofloksacīns nav izvēles terapija.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Ciprofloksacīns labi uzsūcas lietojot perorāli, ciprofloksacīns galvenokārt absorbējas no divpadsmitpirkstu zarnas un tievo zarnu augšējās daļas un sasniedz maksimālo koncentrāciju serumā 60 - 90 minūšu laikā. Pēc vienreizējas 250 un 500 mg devas C_{max} vērtības attiecīgi ir aptuveni 0,8 – 2mg/L un 1,5 – 2,9 mg/L.

Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 70 – 80 %. Palielinot devu, C_{max} un AUC vērtības proporcionāli pieaug.

Ciprofloksacīna koncentrācijas profilu serumā.

Izkliedes tilpums

Stabilas koncentrācijas apstākļos ciprofloksacīna izkliedes tilpums ir 2 – 3 L/kg. Tā kā ciprofloksacīna saistība ar olbaltumvielām ir zema (20 – 30 %) un viela plazmā galvenokārt ir nejonizētā formā, gandrīz visa ieņemtā deva var brīvi difundēt ekstravaskulārajā telpā. Rezultātā vielas koncentrācijas noteiktos ķermeņa šķidrumos un audos var būt ievērojami augstākas, nekā atbilstošās koncentrācijas serumā.

Metabolisms/Eliminācija

Viss ciprofloksacīns tiek izvadīts neizmainītā veidā, galvenokārt ar urīnu. Nieru klīrenss ir robežās no 3 līdz 5 ml/min/kg, un kopējais klīrenss ir 8 – 10 ml/min/kg. Ciprofloksacīna izdalīšanās procesā nozīme ir gan glomerulārai filtrācijai, gan tubulārai sekrēcijai.

Konstatētas vieglas četru metabolītu koncentrācijas:

dezetilēnciprofloksacīna (M1), sulfociprofloksacīna (M2), oksaciprofloksacīna (M3) un formilciprofloksacīna (M4). M1, M2 un M3 piemīt antibakteriāla aktivitāte, kas ir salīdzināma vai zemāka kā naliksidiņskābes antibakteriālā aktivitāte. M4 daudzums ir vismazākais, tā antibakteriālā aktivitāte atbilst norfloksacīna antibakteriālajai aktivitātei.

Izdalīšanās pēc perorālas devas (% no ciprofloksacīna devas):

	Urīns	Fēces
Ciprofloksacīns	47,7	25,0
Metabolīti	11,3	7,5

Ciprofloksacīna eliminācijas pusperiods, gan ieņemot perorāli, gan ievadot intravenozi, ir

robežās no 3 līdz 5 stundām.

Tā kā ciprofloksacīns tiek izvadīts ne tikai caur nierēm, bet ievērojamā daudzumā arī caur zarnu traktu, pirms vielas koncentrācija serumā paaugstinās un eliminācijas pusperiods pagarinās līdz 12 stundām, nieru darbībai jābūt ievērojami traucētai.

Pediatrija

Ciprofloksacīna farmakokinētika bērniem ar cistisku fibrozi atšķiras no farmakokinētikas bērniem, kuriem nav cistiska fibroze un devu ieteikumi ir derīgi tikai bērniem ar cistisku fibrozi. dienā Bērniem ar cistisku fibrozi preparātu ordinē perorāli 20 mg/kg/ divas reizes, kas ir salīdzināma ar 750 mg devu divas reizes dienā pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Līdzīgi citiem girāzes inhibitoriem ciprofloksacīns nenobriedušiem dzīvniekiem augšanas periodā var izraisīt locītavu bojājumus.

Efektus ne-klīniskajos standartpētījumos novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šie efekti nav būtiski.

Salīdzinājumā ar citiem fluorhinoloniem, fotomutagenitātes un fotokancerogenitātes dati *in vitro* un pētījumi ar dzīvniekiem norādīja uz vāju ciprofloksacīna fotomutagēnisku vai fototumorogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze, kukurūzas ciete, magnija stearāts, talks, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds un nātrija cietes glikolāts (tips A).

Tablešu apvalka sastāvdaļas: Opadry OY-S-58910, hipromeloze, titāna dioksīds (E 171), makrogols 400 un talks.

6.1 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.2 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.3 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25⁰C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.4 Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al blistera iepakojums.

Cifran tabletes iepakotas sekojoši:

10 tabletes kartona kārbā.

6.5 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ranbaxy UK Ltd., Building 4, Chiswick Park, 566 Chiswick High Road, London, W4 5YE, Lielbritānija

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS (I)

95-0210

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmā reģistrācija: 1995.gada 10.jūlijs.

Pirmā pārreģistrācija: 2000. gada 6.decembris.

Otrā pārreģistrācija: 2006.gada 24.oktobris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010.gada aprīlis