

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cipronex 250 mg apvalkotās tabletes

Cipronex 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena 250 mg apvalkotā tablete satur:

250 mg *Ciprofloxacinum* (ciprofloksacīna) hidrohlorīda veidā (atbilst 291 mg ciprofloksacīna hidrohlorīda).

Viena 500 mg apvalkotā tablete satur:

500 mg *Ciprofloxacinum* (ciprofloksacīna) hidrohlorīda veidā (atbilst 582 mg ciprofloksacīna hidrohlorīda).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

250 mg apvalkotās tabletes ir apaļas, abpusēji izliektas, ar neredzamu raupju virsmu, baltas līdz gandrīz baltas.

500 mg apvalkotās tabletes ir pupiņas formā ar noapaļotiem galiem, baltas līdz gandrīz baltas, ar neredzamu raupju virsmu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Cipronex ir indicēts tālāk minēto infekciju ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.1). Pirms terapijas uzsākšanas īpaša uzmanība jāpievērš pieejamajai informācijai par rezistenci pret ciprofloksacīnu.

Jāņem vērā oficiālās pamatnostādnes par antibakteriālo līdzekļu pareizu lietošanu.

Pieaugušie

- Apakšējo elpceļu infekcijas, ko izraisījušas gramnegatīvas baktērijas
 - hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasinājumi
 - bronho-pulmonāras infekcijas cistiskās fibrozes vai bronhektāzes gadījumā
 - pneimonija
- Hronisks strutojošs vidusauss iekaisums
- Hroniska sinusīta akūts saasinājums, jo īpaši, ja izraisītājs ir gramnegatīva baktērija
- Urīnceļu infekcijas
- Gonokoku izraisīts uretrīts un cervicīts
- Epididimoorhīts, ieskaitot gadījumus, kad izraisītājs ir *Neisseria gonorrhoeae*
- Iegurņa iekaisuma slimība, ieskaitot gadījumus, kad cēlonis ir *Neisseria gonorrhoeae*

Noskaidrot vietējo informāciju par rezistences izplatību pret ciprofloksacīnu un pārliecināties par jutīgumu, veicot laboratoriskos testus, jo īpaši svarīgi ir iepriekš minēto ģenitālās sistēmas infekciju gadījumā, kad pastāv aizdomas vai ir apstiprināts, ka izraisītājs ir *Neisseria gonorrhoeae*.

- Kuņģa-zarnu trakta infekcijas (piemēram, ceļotāju diareja)
- Intraabdominālas infekcijas
- Ādas un mīksto audu infekcijas, ko izraisījušas gramnegatīvas baktērijas
- Ļaundabīgs ārējais otīts
- Kaulu un locītavu infekcijas
- Infekciju ārstēšana pacientiem ar neitropēniju
- Infekciju profilakse pacientiem ar neitropēniju
- *Neisseria meningitidis* izraisītu invazīvu infekciju profilakse
- Sibīrijas mēra plaušu forma (profilakse pēc kontakta un ārstēšana)

Bērni un pusaudži

- Bronho-pulmonāras infekcijas cistiskās fibrozes gadījumā, kad izraisītājs ir *Pseudomonas aeruginosa*
- Komplikētas urīnceļu infekcijas un pielonefrīts
- Sibīrijas mēra plaušu forma (profilakse pēc kontakta un ārstēšana)

Ciprofloksacīnu var izmantot arī smagu infekciju ārstēšanai bērniem un pusaudžiem, kad to uzskata par nepieciešamu.

Ārstēšanu drīkst uzsākt tikai tādi ārsti, kuriem ir pieredze cistiskās fibrozes un/vai smagu infekciju ārstēšanā bērniem un pusaudžiem (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devu nosaka atkarībā no indikācijas, infekcijas smaguma un lokalizācijas, izraisītāja(-u) jutīguma pret ciprofloksacīnu, pacienta nieru funkcijas un — bērniem un pusaudžiem — no ķermeņa masas. Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no slimības smaguma un no klīniskās un bakterioloģiskās gaitas.

Ārstējot noteiktu baktēriju (piemēram, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* vai *Staphylococci*) izraisītas infekcijas, var būt nepieciešamas lielākas ciprofloksacīna devas vai citu atbilstīgu antibakteriālo līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Ārstējot dažas infekcijas (piemēram, iegurņa infekcijas, intraabdominālās infekcijas, infekcijas pacientiem ar neitropēniju un kaulu un locītavu infekcijas), atkarībā no iesaistītajiem patogēniem var būt nepieciešama citu atbilstīgu antibakteriālo līdzekļu vienlaicīga lietošana.

Pieaugušie

Lietošanas indikācijas		Dienas deva mg	Kopējais ārstēšanas ilgums (kas var ietvert sākotnēju parenterālu ārstēšanu ar ciprofloksacīnu)
Apakšējo elpceļu infekcijas		500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	7–14 dienas
Apakšējo elpceļu infekcijas	Hroniska sinusīta akūts saasinājums	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	7–14 dienas
	Hronisks strutojošs vidusauss iekaisums	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz	7–14 dienas

		dienā	
	Ļaundabīgs ārējais oīts	750 mg divreiz dienā	28 dienas līdz 3 mēneši
Urīnceļu infekcijas	Cistīts bez komplikācijām	250 mg divreiz dienā līdz 500 mg divreiz dienā	3 dienas
		Sievietēm pirms menopauzes var lietot vienreizēju 500 mg devu	
	Cistīts ar komplikācijām, pielonefrīts bez komplikācijām	500 mg divreiz dienā	7 dienas
	Pielonefrīts ar komplikācijām	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	Vismaz 10 dienas; dažos specifiskos gadījumos (piemēram, abscesa gadījumā) to var turpināt ilgāk par 21 dienu
	Prostatīts	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	2–4 nedēļas (akūti) līdz 4–6 nedēļas (hroniski)
Ģenitālās sistēmas infekcijas	Gonokoku izraisīts uretrīts un cervicīts	500 mg vienreizējas devas veidā	1 diena (vienreizēja deva)
	Epididimoorhīts un iegurņa iekaisuma slimības	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	Vismaz 14 dienas
Kuņģa-zarnu trakta infekcijas un intraabdominālās infekcijas	Caureja, kuras cēlonis ir bakteriālas dabas patogēni, tostarp <i>Shigella</i> spp., neskaitot 1. tipa <i>Shigella dysenteriae</i> , un smagas ceļotāju caurejas empīriskā ārstēšana	500 mg divreiz dienā	1 diena
	Caureja, kuras izraisītājs ir 1. tipa <i>Shigella dysenteriae</i>	500 mg divreiz dienā	5 dienas
	Caureja, kuras izraisītājs ir <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg divreiz dienā	3 dienas
	Vēdertīfs	500 mg divreiz dienā	7 dienas
	Intraabdominālās infekcijas, ko izraisījušas gramnegatīvas baktērijas	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	5–14 dienas
Ādas un mīksto audu infekcijas		500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz	7–14 dienas

	dienā	
Kaulu un locītavu infekcijas	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	Maks. 3 mēneši
Infekciju ārstēšana vai profilakse pacientiem ar neitropēniju Ciprofloksacīns jālieto vienlaikus ar atbilstīgu(- iem) antibakteriālu(-ajiem) līdzekli(-ļiem) saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	Terapija jāturpina visu laiku, kamēr ir neitropēnija
<i>Neisseria meningitidis</i> izraisītu invazīvu infekciju profilakse	500 mg vienreizējas devas veidā	1 diena (vienreizēja deva)
Sibīrijas mēra plaušu formas profilakse pēc saskares ar izraisītāju un šīs slimības ārstēšana cilvēkiem, kuri var saņemt perorālu terapiju, kad tā ir klīniski atbilstoša. Zāļu lietošana jāsāk maksimāli drīz pēc iespējamās, varbūtējas vai apstiprinātas saskares ar slimības izraisītāju.	500 mg divreiz dienā	60 dienas no apstiprinājuma par saskari ar <i>Bacillus anthracis</i>

Bērni un pusaudži

Lietošanas indikācijas	Dienas deva mg	Kopējais ārstēšanas ilgums (kas var ietvert sākotnēju parenterālu ārstēšanu ar ciprofloksacīnu)
Cistiskā fibroze	20 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā — maksimāli 750 mg vienā devā.	10–14 dienas
Komplicētas urīnceļu infekcijas un pielonefrīts	10 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā līdz 20 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā - maksimāli 750 mg vienā devā.	10–21 diena
Sibīrijas mēra plaušu formas profilakse pēc saskares ar izraisītāju un šīs slimības ārstēšana cilvēkiem, kuri var saņemt perorālu terapiju, kad tā ir klīniski atbilstoša. Zāļu lietošana jāsāk maksimāli drīz pēc iespējamās, varbūtējas vai apstiprinātas saskares ar slimības izraisītāju.	10 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā līdz 15 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā — maksimāli 500 mg vienā devā.	60 dienas no apstiprinājuma par saskari ar <i>Bacillus anthracis</i>
Citas smagas infekcijas	20 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā — maksimāli 750 mg vienā devā.	Atbilstoši infekcijas veidam

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem jāsaņem tāda deva, kas izraudzīta atbilstoši infekcijas smagumam un pacienta kreatinīna klīrensa vērtībai.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Ieteicamās sākumdevas un balstdevas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:

Kreatinīna klīrenss [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinīna vērtība serumā [μmol/l]	Perorāli lietojamā deva [mg]
> 60	< 124	Skatīt parasto devu.
30-60	124 līdz 168	250–500 mg ik pēc 12 h
< 30	> 169	250–500 mg ik pēc 24 h
Pacienti, kam veic hemodialīzi	> 169	250–500 mg ik pēc 24 h (pēc dialīzes)
Pacienti, kam veic peritoneālo dialīzi	> 169	250–500 mg ik pēc 24 h

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.
Nav veikti pētījumi par devām bērniem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem.

Lietošanas veids

Tabletes jānorij nesakošļātas kopā ar šķidrumu. Tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Lietojot tukšā dūšā, aktīvā viela uzsūcas ātrāk. Ciprofloksacīna tabletes nedrīkst lietot kopā ar piena produktiem (piemēram, pienu, jogurtu) vai augļu sulām ar minerālvielu piedevām (piemēram, apelsīnu sulu ar kalciju) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Smagos gadījumos vai, ja pacients nav spējīgs lietot tabletes (piemēram, pacients saņem enterālo barošanu), terapiju ieteicams sākt ar intravenozi lietojami ciprofloksacīnu, līdz iespējama pāreja uz perorālu zāļu lietošanu.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem kvinoloniem un/vai jebkuru no palīgvielām (skatīt apakšpunktu 6.1).
- Ciprofloksacīna un tizanidīna vienlaicīga lietošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas infekcijas un jauktas grampozitīvu un anaerobu patogēnu infekcijas

Ciprofloksacīna monoterapija nav piemērota smagu infekciju, kā arī tādu infekciju, ko varētu būt izraisījuši grampozitīvi vai anaerobi patogēni, ārstēšanai. Šādu infekciju gadījumā ciprofloksacīns jālieto kopā ar citiem atbilstošiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

Streptokoku (tostarp Streptococcus pneumoniae) infekcijas

Nepietiekamās efektivitātes dēļ ciprofloksacīnu neiesaka lietot streptokoku infekciju ārstēšanai.

Ģenitālās sistēmas infekcijas

Epididimoorhīta un iegurņa iekaisuma slimību izraisītājs var būt pret fluorokvinolonā rezistentā *Neisseria gonorrhoeae*. Ja nav iespējams izslēgt pret ciprofloksacīnu rezistentas *Neisseria gonorrhoeae* klātbūtni, ciprofloksacīns jālieto kopā ar citu atbilstošu antibakteriālo līdzekli. Ja pēc 3 ārstēšanas dienām netiek panākts klīniskā stāvokļa uzlabojums, terapija jāpārvērtē.

Intraabdominālas infekcijas

Dati par ciprofloksacīna efektivitāti intraabdomālu pēcoperācijas infekciju ārstēšanā ir ierobežoti.

Ceļotāju diareja

Izvēloties ciprofloksacīnu, jāņem vērā informācija par attiecīgo patogēnu rezistenci pret ciprofloksacīnu apmeklētajās valstīs.

Kaulu un locītavu infekcijas

Ciprofloksacīnu jālieto kombinācijā ar citiem pretmikrobu līdzekļiem atkarībā no mikrobioloģisko izmeklējumu rezultātiem.

Sibīrijas mēra plaušu forma

Lietošana cilvēkiem ir balstīta uz datiem par jutīgumu *in vitro* un eksperimentos ar dzīvniekiem iegūtajiem datiem apvienojumā ar ierobežotiem datiem par lietošanu cilvēkiem. Ārstējošajiem ārstiem jāņem vērā nacionālās vai starptautiskās pamatnostādnes par Sibīrijas mēra ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Ciprofloksacīna lietošanai bērniem un pusaudžiem jānorit saskaņā ar pieejamajām oficiālajām vadlīnijām.

Ārstēšanu ar ciprofloksacīnu drīkst nozīmēt tikai tādi ārsti, kuriem ir pieredze cistiskās fibrozes un/vai smagu infekciju ārstēšanā bērniem un pusaudžiem.

Ir pierādīts, ka ciprofloksacīns izraisa artropātiju locītavās, kuras notur slodzi, briedumu nesasniegušiem dzīvniekiem.

Dati par drošību no nejaušināta, dubultmaskēta pētījuma par ciprofloksacīna lietošanu bērniem (ciprofloksacīns: n=335, vidējais vecums = 6,3 gadi; salīdzinošā terapija: n=349, vidējais vecums = 6,2 gadi; vecuma amplitūda = 1 līdz 17 gadi) atklāja, ka varbūtēji ar zāļu lietošanu saistītas artropātijas (ko noteica pēc klīniskajām pazīmēm un simptomiem saistībā ar locītavām) biežums +42. dienā bija 7,2 % un 4,6 %. Ar zāļu lietošanu saistītas artropātijas biežums apsekošanā pēc 1 gada bija attiecīgi 9,0 % un 5,7 %. Ar zāļu lietošanu varbūtēji saistītas artropātijas gadījumu skaita pieaugums laika gaitā abās grupās statistiski neatšķīrās. Ņemot vērā iespējamās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar locītavām un/vai apkārtējiem audiem, ārstēšanu drīkst sākt tikai pēc ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas.

Bronhopulmonārās infekcijas cistiskās fibrozes gadījumā

Klīniskajos pētījumos ir piedalījušies bērni un pusaudži vecumā no 5 līdz 17 gadiem. Pieejamā pieredze, ārstējot bērnus vecumā no 1 līdz 5 gadiem, ir ierobežotāka.

Komplicētas urīnceļu infekcijas un pielonefrīts

Urīnceļu infekciju ārstēšana ar ciprofloksacīnu jāapsver gadījumos, kad nevar izmantot citus ārstēšanas veidus, un tā jābalsta uz mikrobioloģisko izmeklējumu rezultātiem.

Klīniskajos pētījumos ir piedalījušies bērni un pusaudži vecumā no 1 līdz 17 gadiem.

Citas smagas specifiskas infekcijas

Citas smagas infekcijas saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām vai pēc ieguvuma un riska rūpīgas izvērtēšanas, ja citi ārstēšanas veidi nav izmantojami vai pēc tam, kad tradicionālā terapija izrādījusies nesekmīga, ja ciprofloksacīna lietošana ir pamatota, vadoties no mikrobioloģisko izmeklējumu rezultātiem.

Ciprofloksacīna lietošana specifisku smagu infekciju gadījumā, neskaitot iepriekš minētās, klīniskajos pētījumos nav novērtēta, un klīniskā pieredze ir ierobežota. Tādēļ, ārstējoties pacientus, kuriem ir šādas infekcijas, ieteicams ievērot piesardzību.

Paaugstināta jutība.

Pēc vienreizējas devas lietošanas var rasties paaugstinātas jutības un alerģiskas reakcijas, tostarp anafilakse un anafilaktoīdas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.8), kuras var būt bīstamas dzīvībai. Ja rodas šādas reakcija, ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc, un nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Skeleta-muskuļu sistēma

Ciprofloksacīnu parasti nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir cīpslu slimība/bojājums, kas saistīts ar kvinolona terapiju. Neraugoties uz to, ļoti retos gadījumos pēc izraisītāja, kas konstatēts mikrobioloģiski un riska un ieguvuma samēra novērtēšanas, ciprofloksacīnu šādiem pacientiem var parakstīt, lai ārstētu noteiktas smagas infekcijas, jo īpaši gadījumā, ja standarta terapija izrādījusies

nesekmīga vai pastāv baktēriju rezistence, kad mikrobioloģisko izmeklējumu dati liecina, ka ciprofloksacīna lietošana varētu būt pamatota.

Lietojot ciprofloksacīnu, var rasties cīpslu iekaisums un cīpslas (jo īpaši Ahileja cīpslas) plīsums, reizēm abpusējs, pat pēc pirmajām 48 ārstēšanas stundām. Palielināts tendinopātijas risks var būt gados vecākiem pacientiem vai pacientiem, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Rodoties jebkādam tendinīta pazīmēm (piemēram, sāpīgam pietūkumam, iekaisumam), ārstēšana ar ciprofloksacīnu jāpārtrauc. Jāraugās, lai skartā ekstremitāte atrastos miera stāvoklī.

Ciprofloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar *myasthenia gravis* (skatīt apakšpunktu 4.8).

Paaugstināta jutība pret gaismu

Ir pierādīts, ka ciprofloksacīns izraisa fotosensitivitātes reakcijas. Pacientiem, kuri lieto ciprofloksacīnu, ārstēšanas laikā ieteicams izvairīties no uzturēšanās tiešos saules staros vai atrašanās UV starojuma ietekmē (skatīt apakšpunktu 4.8).

Centrālā nervu sistēma

Ir zināms, ka kvinoloniem piemīt spēja izraisīt krampju lēkmes vai pazemināt krampju sliekšni.

Ciprofloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar CNS traucējumiem, kuriem var būt nosliece uz krampju lēkmēm. Ja rodas krampji, ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Psihiska rakstura reakcijas var rasties pat pēc pirmās ciprofloksacīna lietošanas reizes. Retos gadījumos depresija vai psihoze var progresēt līdz sevi apdraudošai uzvedībai. Tādos gadījumos ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc.

Ir ziņots par polineuropātijas gadījumiem (pamatojoties uz neiroloģiskajiem simptomiem, piemēram, sāpēm, dedzināšanas sajūtu, jušanas traucējumiem vai muskuļu vājumu — atsevišķi vai kombinācijās) pacientiem, kuri saņēmuši ciprofloksacīnu.

Lai novērstu neatgriezeniska stāvokļa rašanos, pacientiem, kuriem ir neiroopātijas simptomi, tostarp sāpes, dedzināšanas sajūta, tirpšana, nejutīgums un/vai vājums, ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.8).

Sirds funkcijas traucējumi

Tā kā ciprofloksacīnu saista ar QT intervāla pagarinājumu (skatīt apakšpunktu 4.8), jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem ir *torsades de pointes* tipa aritmijas rašanās risks.

Kuņģa-zarnu trakts

Smagas un ilgstošas caurejas rašanās ārstēšanas laikā vai pēc tās (ieskaitot vairākas nedēļas pēc ārstēšanas) var liecināt par kolītu, kas saistīts ar antibiotiku lietošanu (dzīvībai bīstamu ar potenciāli letālu iznākumu) un kura gadījumā nepieciešama tūlītēja ārstēšana (skatīt apakšpunktu 4.8). Tādā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc ciprofloksacīna lietošana un jāuzsāk atbilstoša terapija. Peristaltiku nomācošās zāles šādā situācijā ir kontrindicētas.

Nieru un urīnizvades sistēma

Ir ziņots par kristālūriju, kas saistīta ar ciprofloksacīna lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8). Pacientiem, kuri saņem ciprofloksacīnu, jānodrošina pietiekama hidratācija, un jāizvairās no urīna pārmērīgas sārmainības.

Aknu un žults izvades sistēma

Ir ziņots par aknu nekrozi un dzīvībai bīstamu aknu mazspēju, lietojot ciprofloksacīnu (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja parādās jebkādas aknu slimības pazīmes un simptomi (piemēram, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze vai jutīgs vēders), ārstēšana jāpārtrauc.

Glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficīts

Saistībā ar ciprofloksacīnu ir ziņots par hemolītiskām reakcijām pacientiem ar glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu. No ciprofloksacīna lietošanas šādiem pacientiem jāizvairās, ja vien potenciālais ieguvums neatsver iespējamo risku. Tādā gadījumā jākontrolē iespējamā hemolīzes rašanās.

Rezistence

Pēc ciprofloksacīna terapijas kursa, pastāvot klīniski konstatējamai superinfekcijai vai bez tās, var izolēt pret ciprofloksacīnu rezistentas baktērijas. Īpašs pret ciprofloksacīnu rezistentu baktēriju selekcijas risks var būt ilgstošas ārstēšanas gadījumā un ārstējot nozokomiālas infekcijas un/vai infekcijas, kuru izraisītāji ir *Staphylococcus* vai *Pseudomonas* sugas.

Citohroms P450

Ciprofloksacīns inhibē CYP1A2 un tādējādi var izraisīt vienlaikus lietotu vielu, kuras metabolizē šis enzīms (piemēram, teofilīna, klozapīna, ropinirola, tizanidīna), paaugstinātu koncentrāciju serumā. Ciprofloksacīna un tizanidīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta. Tādēļ pacienti, kuri lieto šīs vielas vienlaikus ar ciprofloksacīnu, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas pārdozēšanas klīniskās pazīmes, un var būt nepieciešams noteikt koncentrāciju serumā (piemēram, teofilīnam) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Metotreksāts

Ciprofloksacīna un metotreksāta vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Mijiedarbība ar testiem

Ciprofloksacīna aktivitāte pret *Mycobacterium tuberculosis in vitro* var būt par iemeslu kļūdaini negatīviem bakterioloģisko testu rezultātiem, pārbaudot paraugus, kas iegūti no pacientiem, kuri pašreiz lieto ciprofloksacīnu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz ciprofloksacīnu

Helātu kompleksu veidošanās

Ciprofloksacīna (perorāla) un vairākvērtīgus katjonus saturošu zāļu un minerālvielu piedevu (piemēram, kalcija, magnija, alumīnija, dzelzs), polimēru dabas fosfātu saistītāju (piemēram, sevelamera), sukralfāta vai antacīdu un izteiktu buferētu zāļu, kas satur magniju, alumīniju vai kalciju (piemēram, didanozīna tablešu) vienlaicīga lietošana samazina ciprofloksacīna uzsūkšanos. Tādēļ ciprofloksacīns jālieto vai nu 1–2 stundas pirms vai vismaz 4 stundas pēc šo preparātu lietošanas. Šis ierobežojums neattiecas uz antacīdiem, kuri pieder H₂ receptoru blokatoru klasei.

Pārtika un piena produkti

Maltītes laikā ar uzturu uzņemtais kalcijs uzsūkšanos būtiski neietekmē. Tomēr jāizvairās no piena produktu vai ar minerālvielām bagātinātu dzērienu (piemēram, piena, jogurta, ar kalciju bagātinātas apelsīnu sulas) un ciprofloksacīna vienlaicīgas lietošanas, jo var tikt samazināta ciprofloksacīna uzsūkšanās.

Probenecīds

Probenecīds ietekmē ciprofloksacīna renālo sekrēciju. Probenecīda un ciprofloksacīna vienlaicīga lietošana paaugstina ciprofloksacīna koncentrāciju serumā.

Ciprofloksacīna ietekme uz citām zālēm

Tizanidīns

Tizanidīnu nedrīkst lietot kopā ar ciprofloksacīnu (skatīt apakšpunktu 4.3). Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki, novēroja tizanidīna līmeņa serumā paaugstināšanos ($C_{\max}$ pieauga 7 reizes; amplitūda 4–21 reize; AUC pieauga 10 reizes; amplitūda 6–24 reizes), kad tas tika lietots kopā ar ciprofloksacīnu. Paaugstināta tizanidīna koncentrācija serumā ir saistīta ar pastiprinātu hipotensīvo un sedatīvo iedarbību.

Metotreksāts

Vienlaikus lietojot ciprofloksacīnu, var tikt inhibēts metotreksāta transports nieru kanāliņos, kā rezultātā var rasties paaugstināts metotreksāta līmenis plazmā un palielināts ar metotreksātu saistītu toksisko reakciju risks. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Teofilīns

Ciprofloksacīna un teofilīna vienlaicīga lietošana var izraisīt nevēlamu teofilīna koncentrācijas serumā pieaugumu. Tā rezultātā var rasties teofilīna inducētas blakusparādības, kuras retos gadījumos var būt dzīvībai bīstamas vai ar letālu iznākumu. Kombinētās terapijas laikā jāpārbauda teofilīna koncentrācija serumā un atkarībā no nepieciešamības jāsamazina teofilīna deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Citi ksantīna atvasinājumi

Lietojo ciprofloksacīnu vienlaicīgi ar kofeīnu vai pentoksifilīnu (oksipentifilīnu), ir ziņots par paaugstinātu šo ksantīna atvasinājumu koncentrāciju serumā.

Fenitoīns

Ciprofloksacīna un fenitoīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā var rasties paaugstināts vai pazemināts fenitoīna līmenis serumā, tādēļ ieteicams sekot līdzi šo zāļu koncentrācijai.

Perorālie antikoagulanti

Vienlaikus lietojot ciprofloksacīnu un varfarīnu, var pastiprināties tā antikoagulanta iedarbība. Ir bijuši daudzi ziņojumi par perorāli lietota antikoagulanta iedarbības pastiprināšanos pacientiem, kuri saņem antibakteriālos līdzekļus, tostarp fluorkvinoxolonus. Risks var mainīties atkarībā no pamata infekcijas un pacienta vecuma un vispārējā veselības stāvokļa, tādēļ ir sarežģīti izvērtēt fluorkvinoxolona ietekmi uz INR (starptautisko standartizēto koeficientu) pieaugumu. Laikā, kamēr ciprofloksacīns tiek lietots vienlaikus ar perorāli lietojamu antikoagulantu, un neilgi pēc tam ieteicams kontrolēt INR vērtību.

Ropinirols

Klīniskajā pētījumā tika pierādīts, ka, vienlaikus lietojot ropinirolu un ciprofloksacīnu, kas ir vidēji spēcīgs CYP450 1A2 izoenzīma inhibitors, attiecīgi par 60 % un 80 % palielinās ropinirola C_{max} un AUC. Laikā, kamēr ropinirolu lieto vienlaikus ar ciprofloksacīnu, un neilgi pēc tam ir lietderīgi veikt ar ropinirolu saistīto nevēlamo blakusparādību monitoringu un devas koriģēšanu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Klozapīns

Pēc 250 mg ciprofloksacīna un klozapīna vienlaicīgas lietošanas 7 dienu garumā attiecīgi par 29 % un 31 % pieauga klozapīna un N-demetilklozapīna koncentrācija serumā. Laikā, kamēr klozapīns tiek lietots vienlaikus ar ciprofloksacīnu, un neilgi pēc tam ieteicams veikt klīnisko novērošanu un atbilstoši koriģēt klozapīna devu (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pieejamie dati par ciprofloksacīna lietošanu grūtniecēm neliecina par to, ka ciprofloksacīnam piemistu patoloģijas izraisīta vai toksiska iedarbība uz augli/jaundzimušo. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti neuzrāda. Pusaugu un priekšlaikus dzimušiem dzīvniekiem, kuri tika pakļauti kvinolonu iedarbībai, ir novērota ietekme uz nenobriedušiem skrimšļaudiem, tādēļ nevar izslēgt, ka šīs zāles varētu radīt locītavu skrimšļaudu bojājumus briedumu nesasnieguša cilvēka/augļa organismā (skatīt apakšpunktu 5.3). Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā no ciprofloksacīna lietošanas vēlams izvairīties.

Zīdīšana

Ciprofloksacīns izdalās mātes pienā. Ņemot vērā iespējamo locītavu bojājumu risku, ciprofloksacīnu nedrīkst lietot zīdīšanas periodā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tam piemītošās neiroloģiskās iedarbības dēļ ciprofloksacīns var ietekmēt reakcijas laiku. Tādējādi var tikt traucēta spējas vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (NB) ir slikta dūša un caureja. Tālāk ir uzskaitītas Cipronex (perorālā, intravenozā un secīgā terapija) klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē novērotās NB. Biežuma analizē ņemti vērā dati gan par perorālu, gan intravenozi ciprofloksacīna lietošanu.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži, $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk, $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti, $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti, $< 1/10\ 000$	Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		Mikotiskas superinfekcijas	Ar antibiotiku lietošanu saistīts kolīts (ļoti reti — ar iespējami letālu iznākumu) (skatīt apakšpunktu 4.4)		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Eozinofilija	Leikopēnija Anēmija Neitropēnija Leikocitoze Trombocitopēnija Trombocitēmija	Hemolītiskā anēmija Agranulocitoze Pancitopēnija (dzīvībai bīstama) Kaulu smadzeņu nomākums (dzīvībai bīstams)	
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiska reakcija Alerģiska tūska/ angioneirotiskā tūska	Anafilaktiska reakcija Anafilaktiskais šoks (dzīvībai bīstams) (skatīt apakšpunktu 4.4) Seruma slimībai līdzīga reakcija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Hiperglikēmija		
Psihiskie		Psihomotora	Apjukums un	Psihotiskas	

traucējumi		hiperaktivitāte/ nemiers	dezorientācija Trauksme Neparasti sapņi Depresija Halucinācijas	reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4)	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Reibonis Miega traucējumi Garšas traucējumi	Par- un dizestēzija Hipestēzija Trīce Krampju lēkmes (skatīt apakšpunktu 4.4) Vertigo	Migrēna Traucēta koordinācija Gaitas traucējumi Ožas nervu traucējumi Paaugstināts intrakraniālais spiediens	Perifēra neiropātija (skatīt apakšpunktu 4.4)
Acu bojājumi			Redzes traucējumi	Krāsu redzes traucējumi	
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs Dzirdes zudums / dzirdes pasliktināšanās		
Sirds funkcijas traucējumi			Tahikardija		Ventrikulāra aritmija, QT intervāla pagarinājums, <i>torsades de pointes</i> *
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Vazodilatācija Hipotensija Samaņas zaudēšana	Vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Dispnoja (ieskaitot astmai līdzīgu stāvokli)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Vemšana Gastrointestinā las sāpes un vēdersāpes Dispepsija Meteorisms		Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts transamināžu līmenis Paaugstināts bilirubīna līmenis	Aknu darbības traucējumi Holestātiska dzelte Hepatīts	Aknu nekroze (kas ļoti retos gadījumos progresē līdz dzīvībai bīstamai aknu mazspējai) (skatīt apakšpunktu	

				4.4)	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Nātrene	Fotosensitivitātes reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4)	Sīki zemādas asinsizplūdumi <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> Stīvensa-Džonsona sindroms (iespējami dzīvībai bīstams) Toksiska epidermālā nekrolīze (iespējami dzīvībai bīstama)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta-muskuļu sāpes (piemēram, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes, sāpes krūškurvī) Artralģija	Mialģija Artrīts Paaugstināts muskulatūras tonuss un krampji	Muskuļu vājums Tendinīts Cīpslu plīsums (galvenokārt Ahileja cīpslas plīsums) (skatīt apakšpunktu 4.4) <i>Myasthenia gravis</i> simptomu saasinājums (skatīt apakšpunktu 4.4)	
Nieru un urīnizvadsistēmas darbības traucējumi		Nieru darbības traucējumi	Nieru mazspēja Hematūrija Kristālūrija (skatīt apakšpunktu 4.4) Tubulointerstiāls nefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Astēnija Drudzis	Tūska Svīšana (hiperhidroze)		
Izmeklējumi		Palielināts sārmainās fosfatāzes daudzums	Protrombīna līmeņa novirzes Paaugstināts		

		asinīs	amilāzes līmenis		
--	--	--------	---------------------	--	--

- * Par šiem notikumiem ziņots pēcreģistrācijas periodā, un tie novēroti galvenokārt pacientiem ar papildu riska faktoriem attiecībā uz QT intervāla pagarinājumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pediatriskā populācija

Iepriekš minētais artropātijas biežums ir attiecināms uz datiem, kas apkopoti pētījumos ar pieaugušajiem. Ir ziņots, ka bērniem artropātija rodas biežāk (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņots, ka pārdozējot 12 g, ir radušies viegli toksicitātes simptomi. Ir ziņots, ka akūta pārdozēšana ar 16 g ir izraisījusi akūtu nieru mazspēju.

Pārdozēšanas simptomi ir reibonis, trīce, galvassāpes, nogurums, krampji, halucinācijas, apmulsums, diskomforta sajūta vēderā, nieru un aknu darbības traucējumi, kā arī kristālūrija un hematūrija.

Ir ziņots par atgriezenisku nieru toksicitāti.

Papildus standarta neatliekamās palīdzības pasākumiem ieteicams kontrolēt nieru funkciju, ja nepieciešams, ieskaitot urīna pH vērtību un aciditāti, lai novērstu kristālūriju. Pacientiem jānodrošina laba hidratācija.

Hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes ceļā iespējams izvadīt tikai nelielu daudzumu ciprofloksacīna (<10 %).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: fluorkvinoloni; ATĶ kods: J01MA02.

Darbības mehānisms

Tā kā ciprofloksacīns ir fluorkvinolonu grupas antibakteriālais līdzeklis, tā baktericīdās darbības pamatā ir topoizomerāzes II (DNS girāzes) un topoizomerāzes IV, kas nepieciešamas baktēriju DNS replikācijas, transkripcijas, labošanas un rekombinēšanas procesos, inhibīcija.

FK/FD attiecība

Efektivitāti lielā mērā nosaka attiecība starp ciprofloksacīna maksimālo koncentrāciju serumā (C_{max}) un minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIK) attiecībā uz patogēnajām baktērijām, kā arī attiecībā starp zemlīknes laukumu (AUC) un MIK.

Rezistences mehānisms

In vitro rezistenci pret ciprofloksacīnu var iegūt, pakāpeniski mutējot DNS girāzes un topoizomerāzes IV mērķa vietai. Rezultātā izveidojušās krusteniskās rezistences starp ciprofloksacīnu un citiem fluorkvinoloniem pakāpe ir atšķirīga. Atsevišķu mutāciju rezultātā klīniskā rezistence var neizveidoties, taču vairāku mutāciju rezultātā parasti rodas klīniskā rezistence pret daudzām vai visām šīs grupas aktīvajām vielām.

Necaurīdības un/vai aktīvās vielas ieplūšanas sūkņa rezistences mehānismi var dažādā apmērā ietekmēt jutīgumu pret fluorkvinoloniem, kas ir atkarīgs no dažādu šīs grupas aktīvo vielu fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām un no katras aktīvās vielas afinitātes pret transporta sistēmām. Klīniskajiem izolātiem bieži novēro visus *in vitro* rezistences mehānismus.

Jutīgumu pret ciprofloksacīnu var ietekmēt rezistences mehānismi, kuri inaktivē citas antibiotikas, piemēram, permeācijas barjeras (bieži *Pseudomonas aeruginosa*) un ieplūšanas mehānismi.

Ir ziņots par plazmīdu mediētu rezistenci, ko kodē qnr gēni.

Antibakteriālās darbības spektrs

Robežvērtības ļauj atšķirt jutīgus celmus no celmiem ar vidēju jutīgumu, savukārt celmus ar vidēju jutīgumu — no rezistentajiem celmiem.

EUCAST ieteikumi

Mikroorganismi	Jutīgi	Rezistenti
<i>Enterobacteria</i>	$J \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$J \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$J \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$J \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i>	$J \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$J \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$J \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Ar noteiktām sugām nesaistītas robežvērtības*	$J \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus* spp. — ciprofloksacīna robežvērtības attiecas uz terapiju ar lielām devām.

* Ar noteiktām sugām nesaistītas robežvērtības ir noteiktas, galvenokārt pamatojoties uz farmakokinētiskajiem/farmakodinamiskajiem datiem, un tās ir neatkarīgas no MIK sadalījuma konkrētiem celmiem. Tās paredzēts izmantot vienīgi celmiem, kam nav noteikta konkrēta robežvērtība, un nevis celmiem, kuriem jutīguma pārbaudes nav ieteicamas.

Iegūtās rezistences izplatība var atšķirties atkarībā no ģeogrāfiskā novietojuma un laika ziņā noteiktiem celmiem, un vēlams izmantot vietējo informāciju par rezistenci, jo īpaši, ārstējot smagas infekcijas. Ja nepieciešams, jāmeklē iespēja konsultēties ar speciālistu par rezistences vietējo izplatību, jo šo zāļu lietošanas lietderība vismaz dažu veidu infekciju gadījumā ir apšaubāma.

Svarīgāko sugu iedalījums grupās atkarībā no jutīguma pret (informāciju par *Streptococcus* sugām skatīt apakšpunktā 4.4)

SUGAS, KAS PARASTI IR JUTĪGASAerobi grampozitīvi mikroorganismi

Bacillus anthracis (1)

Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi

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

Anaerobi mikroorganismi

Mobiluncus

Citi mikroorganismi

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

SUGAS, ATTIECĪBĀ UZ KURĀM PROBLĒMA VARĒTU BŪT IEGŪTĀ REZISTENCE
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi mikroorganismi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMI AR ZINĀMU REZISTENCI
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi mikroorganismi</u> <i>Izņemot iepriekš minētos</i>
<u>Citi mikroorganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Pierādīta klīniskā efektivitāte apstiprinātu klīnisko indikāciju gadījumā jutīgiem izolātiem. + Rezistences biežums vienā vai vairākās ES valstīs ≥ 50 %. (\$) Dabisks vidējs jutīgums, kad nav iegūto rezistences mehānismu. (1) Ir veikti pētījumi par eksperimentālām dzīvnieku infekcijām, kuru cēlonis ir <i>Bacillus anthracis</i> sporu ieelpošana; šajos pētījumos atklāts, ka, uzsākot antibiotiku lietošanu neilgi pēc saskares, var izvairīties no slimības, ja ārstēšanu veic, lai sporu skaitu organismā samazinātu līdz līmenim, kas zemāks par infekciju izraisīto devu. Ieteikumi par lietošanu cilvēkiem ir balstīti galvenokārt uz datiem par jutīgumu <i>in vitro</i> un eksperimentos ar dzīvniekiem iegūtajiem datiem apvienojumā ar ierobežotiem datiem par lietošanu cilvēkiem. Perorālu ciprofloksacīna terapiju, lietojot 500 mg divas reizes dienā, divu mēnešu garumā uzskata par efektīvu, lai novērstu Sibīrijas mēra infekciju cilvēkiem. Ārstējošajam ārstam jāņem vērā nacionālās vai starptautiskās pamatnostādnes par Sibīrijas mēra ārstēšanu. (2) Pret meticilīnu rezistentajiem <i>S. aureus</i> ļoti bieži vienlaikus ir rezistence pret fluorkvinoloniem. Rezistences pret meticilīnu biežums ir aptuveni 20–50 % no visām stafilokoku sugām, un parasti tas ir lielāks starp nozokomiāliem izolātiem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ciprofloksacīna 250 mg, 500 mg un 750 mg tablešu lietošanas vienreizējas devas veidā ciprofloksacīns ātri un apjomīgi uzsūcas, galvenokārt no tievajām zarnām, un maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 1–2 stundām.

Vienreizējas 100–750 mg devas radīja no devas atkarīgu maksimālo koncentrāciju serumā (C_{max}), kas bija robežās no 0,56 līdz 3,7 mg/l. Lietojot devas līdz 1000 mg, koncentrācija serumā pieaug proporcionāli.

Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 70–80 %.

Ir pierādīts, ka ik pēc 12 stundām perorāli lietojot 500 mg devu, tiek iegūts tāds laukums zem koncentrācijas serumā-laika līknes (AUC), kas ir ekvivalents kā gadījumā, kad 400 mg ciprofloksacīna ievadīti intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā ik pēc 12 stundām.

Izkliede

Ciprofloksacīna spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema (20–30 %). Ciprofloksacīns plazmā atrodas galvenokārt nejionizētā veidā, un tam ir liels izklijes tilpums līdzsvara fāzē, proti, 2–3 l/kg ķermeņa masas. Augstāka ciprofloksacīna koncentrācija tiek sasniegta dažādos audos, piemēram, plaušās (epitēlija šķidrums, alveolu makrofāgos, biopsijas audos), sinusos, iekaisuma bojātos audos (mīkstsphāņu kodumu tulznu šķidrums) un uroģenitālajā traktā (urīnā, prostatā, endometrijā), kur kopējā koncentrācija pārsniedz koncentrāciju plazmā.

Metabolisms

Ir ziņots par četriem metabolītiem zemā koncentrācijā; tie ir šādi:

desetilēnciprofloksacīns (M1), sulfociprofloksacīns (M2), oksociprofloksacīns (M3) un formilciprofloksacīns (M4). *In vitro* metabolītiem piemīt pretmikrobu aktivitāte, taču mazākā mērā nekā sākotnējam savienojumam.

Ir zināms, ka ciprofloksacīns ir vidēji spēcīgs CYP 450 1A2 izoenzīmu inhibitors.

Eliminācija

Ciprofloksacīns izdalās galvenokārt neizmainītā veidā gan caur nierēm, gan — mazākā mērā — ar fēcēm. Eliminācijas pusperiods serumā indivīdiem ar normālu nieru funkciju ir aptuveni 4–7 stundas.

Ciprofloksacīna izdalīšanās (% no devas)		
	Perorāla lietošana	
	Urīns	Fēces
Ciprofloksacīns	44,7	25,0
Metabolīti (M1–M4)	11,3	7,5

Renālais klīrenss ir robežās no 180 līdz 300 ml/kg/h, un kopējais klīrenss organismā ir robežās no 480 līdz 600 ml/kg/h. Ciprofloksacīns tiek pakļauts gan glomerulārajai filtrācijai, gan sekrēcijai nieru kanāliņos. Ja ir smagi nieru darbības traucējumi, ciprofloksacīna eliminācijas pusperiods pieaug līdz 12 h.

Ciprofloksacīna nerenālo klīrensu galvenokārt nosaka transintestinālā sekrēcija un metabolisms. 1 % no devas izdalās caur žults izvades sistēmu. Ciprofloksacīns augstā koncentrācijā ir atrodams žultī.

Pediatriskā populācija

Dati par farmakokinētiku bērniem ir ierobežoti.

Pētījumā ar bērniem C_{max} un AUC vērtības nebija atkarīgas no vecuma (pēc viena gada vecuma). Lietojot vairākas devas (10 mg/kg trīs reizes dienā), būtisks C_{max} un AUC vērtību pieaugums netika novērots.

Starp 10 bērniem ar smagu sepsi, bērniem vecumā līdz 1 gadam C_{max} pēc 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas bija 6,1 mg/l (amplitūda 4,6–8,3 mg/l), savukārt bērniem vecumā no 1 līdz 5 gadiem — 7,2 mg/l (amplitūda 4,7–11,8 mg/l). AUC vērtības šajās vecuma grupās bija attiecīgi 17,4 mg*h/l (amplitūda 11,8–32,0 mg*h/l) un 16,5 mg*h/l (amplitūda 11,0–23,8 mg*h/l).

Šīs vērtības iekļaujas amplitūdā, par kādu ziņots pieaugušajiem, lietojot terapeitiskās devas. Pamatojoties uz pediatriko pacientu farmakokinētisko rādītāju populācijas analīzi, vidējais prognozētais pusperiods bērniem ir aptuveni 4–5 stundas, un perorāli lietojamās suspensijas biopieejamība ir robežās no 50 līdz 80 %.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vienreizēju devu toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tāpat kā virkne citu kvinolonu, ciprofloksacīns klīniski nozīmīgas iedarbības līmenī ir fototoksisks dzīvniekiem. Dati par fotomutagenitāti/fotokancerogenitāti liecina, ka ciprofloksacīnam *in vitro* un eksperimentos ar dzīvniekiem piemīt neliela fotomutagēna vai fototumorigēna iedarbība. Šī iedarbība bija līdzīga kā citiem girāzes inhibitoriem.

Panesamība attiecībā uz locītavām

Tāpat kā ziņots saistībā ar citiem girāzes inhibitoriem, ciprofloksacīns izraisa lielo, slodzi noturošo locītavu bojājumus briedumu nerasniegušiem dzīvniekiem. Skrimšļu bojājumu apmērs atšķiras atkarībā no vecuma, sugas un devas; bojājumus var mazināt, atslogojot locītavas. Pētījumos ar briedumu sasniegušiem dzīvniekiem (žurkām, suņiem) pierādījumi par skrimšļu bojājumiem nav konstatēti. Pētījumā ar jauniem dzinējsuņiem terapeitiskās devās lietots ciprofloksacīns pēc 2 nedēļu ilgas ārstēšanas izraisīja smagas locītavu pārmaiņas, ko joprojām novēroja arī pēc 5 mēnešiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts
Koloidāls bezūdens silīcijs
Magnija stearāts

Apvalks:

Hipromeloze
Makrogols 6000
Titāna dioksīds
Talks

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Cipronex® 250 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas 10 tablešu (1 blisters ar 10 tabletēm) vai 20 tablešu (2 blisteri pa 10 tabletēm) iepakojumos.

Cipronex® 500 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas 10 tablešu (2 blisteri pa 5 tabletēm) vai 20 tablešu (4 blisteri pa 5 tabletēm) iepakojumos.

Šādi iepakotas zāles kopā ar lietošanas instrukciju ir ievietotas kartona kastītē, uz kuras uzdrukāts marķējuma teksts.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Cipronex 250 mg apvalkotās tabletes: 03-0155

Cipronex 500 mg apvalkotās tabletes: 03-0156

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

19.05.2003 / 20.06.2008

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04.11.2010