

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cipronex 250 mg apvalkotas tabletes

Cipronex 500 mg apvalkotas tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena 250 mg apvalkotā tablete satur:

250 mg *Ciprofloxacinum* (ciprofloksacīna) hidrochlorīda veida (atbilst 291 mg ciprofloksacīna hidrochlorīda).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs.

Viena 250 mg apvalkotā tablete satur 1,113 mg (0,048 mmol) nātrija.

Viena 500 mg apvalkotā tablete satur:

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs.

Viena 500 mg apvalkotā tablete satur 2,227 mg (0,097 mmol) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

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

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Pieaugušie

- Apakšējo elpceļu infekcijas, ko izraisījušas gramnegatīvas baktērijas
 - hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasinājumi
 - hroniskas obstruktīvas plaušu slimības saasinājumu gadījumā Cipronex jālieto tikai tad, ja šo infekciju ārstēšanai parasti ieteiktie citi antibakteriālie līdzekļi tiek uzskatīti par nepiemērotiem.
 - bronhopulmonālas infekcijas cistiskās fibrozes vai bronhektāzes gadījumā
 - pneimonija
- Hronisks strutojošs vidusauss iekaisums
- Hroniska sinusīta akūts saasinājums, jo īpaši, ja izraisītājs ir gramnegatīva baktērija
- Nekomplicēts akūts cistīts

Nekomplicēta akūta cistīta gadījumā Cipronex jālieto tikai tad, ja šo infekciju ārstēšanai parasti ieteiktie citi antibakteriālie līdzekļi tiek uzskatīti par nepiemērotiem.

- Akūts pielonefrīts
- KomPLICĒTAS urīnceļu infekcijas
- Bakteriāls prostatīts
- Gonokoku izraisīts uretrīts un cervicīts, ko izraisījusi jutīga *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 pārlicināties 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 caureja)
- Intraabdominālas infekcijas
- Ādas un mīksto audu infekcijas, ko izraisījušas gramnegatīvas baktērijas
- Ļaundabīgs ārējais otīts
- Kaulu un locītavu infekcijas
- Ciprofloksacīnu var izmantot febrilu neitropēnisku pacientu ārstēšanā, ja pastāv aizdomas, ka drudzi ir izraisījusi bakteriāla infekcija
- Infekciju profilakse pacientiem ar neitropēniju
- *Neisseria meningitidis* izraisītu invazīvu infekciju profilakse
- Sibīrijas mēra plaušu forma (profilakse pēc kontakta un ārstēšana)

Bērni un pusaudži

- Bronhopulmonālas infekcijas, ko pacientiem ar cistisko fibrozi ir izraisījusi *Pseudomonas aeruginosa*
- KomPLICĒTAS urīnceļu infekcijas un akūts 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 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

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
Augšējo 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 dienā	7-14 dienas
	Ļaundabīgs ārējais otīts	750 mg divreiz dienā	28 dienas līdz 3 mēneši
Urīnceļu infekcijas	Akūts cistīts bez komplikācijām	250 mg divreiz dienā līdz 500 mg divreiz dienā. Sievietēm pirms menopauzes var lietot vienreizēju 500 mg devu	3 dienas
	Cistīts ar komplikācijām, akūts pielonefrīts	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
	Bakteriāls prostatīts	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	2 -4 nedēļas (akūti) līdz 4-6 nedēļas (hroniski)
Genitālās sistēmas infekcijas	Gonokokuuretrīts un cervicīts, ko izraisījusi jutīga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg vienreizējas devas veidā	1 diena (vienreizēja deva)
	Epididimoorhīts un iegurņa iekaisuma slimības, ko izraisījusi jutīga <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	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
	Intraabdominālas infekcijas, ko izraisījušas gramnegatīvas baktērijas	500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	5-14 dienas
Adas un mīksto audu infekcijas		500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	7-14 dienas
Kaulu un locītavu infekcijas		500 mg divreiz dienā līdz 750 mg divreiz dienā	Maksimāli 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 meningitides</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)
Bronhopulmonālas infekcijas, ko cistiskās fibrozes gadījumā izraisījuši <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 mg/kg ķermeņa masas divreiz dienā— maksimāli 750 mg vienā devā.	10-14 dienas
Komplicētas urīnceļu infekcijas un akūts 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 sākuma devas un balstdevas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:

Kreatinīna klīrenss [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinīna līmenis 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 4.5. apakšpunktu).

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

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem hinoloniem un/vai jebkuru no no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ciprofloksacīna un tizanidīna vienlaicīga lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

No ciprofloksacīna lietošanas jāizvairās pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijušas nopietnas nevēlamas blakusparādības pēc hinolonu vai fluorhinolonu saturošu zāļu lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo pacientu ārstēšana ar ciprofloksacīna jāuzsāk tikai tad, ja nav alternatīvu ārstēšanas iespēju un pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

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 fluorhinolonu 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 caureja

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.

Pediātriskā populācija

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 nesasnējušiem dzīvniekiem.

Dati par drošumu 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 (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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.

Komplīcētas 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 izrādījies 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 4.8. apakšpunktu), kuras var būt bīstamas dzīvībai. Ja rodas šādas reakcija, ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc, un nepieciešama atbilstoša ārstēšana.

Ilgstošas, invaliditāti izraisošas un iespējami neatgriezeniskas nopietnas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības

Ļoti retos gadījumos ziņots par ilgstošām (vairākus mēnešus vai gadus ilgām), invaliditāti izraisošām un iespējami neatgriezeniskām nopietnām nevēlamām zāļu izraisītām blakusparādībām, kas reizēm skar vairākas organisma sistēmas (skeleta-muskuļu, nervu, psihisko un sensoro), pacientiem, kuri lietojuši hinolonus vai fluorhinolonus, neatkarīgi no viņu vecuma un pirms ārstēšanas esošiem riska faktoriem. Ciprofloksacīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja parādās pirmie jebkādas nopietnas nevēlamas blakusparādības simptomi, un pacientiem jāiesaka sazināties ar zāļu izrakstītāju, lai saņemtu konsultāciju.

Skeleta-muskuļu sistēma

Ciprofloksacīnu parasti nedrīkst lietot pacientiem, kuriem anamnēzē ir cīpslu slimība/bojājums, kas saistīts ar hinolona 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 izrādījies nesekmīga vai pastāv baktēriju rezistence, kad mikrobioloģisko izmeklējumu dati liecina, ka ciprofloksacīna lietošana varētu būt pamatota.

Tendinīts un cīpslas plīsums

Tendinīts un cīpslas plīsums (it īpaši Ahilleja cīpslas, bet ne tikai), reizēm bilaterāls var parādīties jau 48 stundu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar hinoloniem vai fluorhinoloniem, un par to ziņots pat vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tendinīta un cīpslas plīsuma risks ir lielāks gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar parenhimatozo orgānu

transplantātiem un pacientiem, kuru ārstēšanā vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus. Tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas.

Parādoties pirmajām tendināta pazīmēm (piem., sāpīgs pietūkums, iekaisums), ārstēšana ar ciprofloksacīna jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana. Skartā(s) ekstremitāte(s) atbilstoši jāārstē (piem., imobilizācija). Ja parādās tendinopātijas pazīmes, kortikosteroīdus lietot nedrīkst. Ciprofloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar *myasthenia gravis* (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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 4.8. apakšpunktu).

Centrālā nervu sistēma

Ir zināms, ka ciprofloksacīnam, tāpat kā citiem hinoloniem, piemīt spēja izraisīt krampju lēkmes vai pazemināt krampju sliekšni. Ir ziņots par epileptiskā stāvokļa gadījumiem. Ciprofloksacīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar CNS traucējumiem, kuriem var būt nosliece uz krampju lēkmēm. Ja rodas krampji, ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu). Psihiska rakstura reakcijas var rasties pat pēc pirmās ciprofloksacīna lietošanas reizes. Retos gadījumos depresija vai psihoze var progresēt līdz pašnāvības idejām/domām, kas var beigties ar pašnāvības mēģinājumu vai pabeigtu pašnāvību. Gadījumos, kad tādas domas rodas, ciprofloksacīna lietošana jāpārtrauc.

Perifērā neiropātija

Ir saņemti ziņojumi par sensorās vai sensormotorās polineuropātijas gadījumiem, kas izpaužas kā parestēzija, hipoestēzija, dizestēzija vai vājums pacientiem, kuri saņem hinolonu un fluorhinolonu grupas zāles. Lai novērstu neatgriezeniska stāvokļa attīstību, pirms ārstēšanas turpināšanas pacientiem, kuri saņem ciprofloksacīna terapiju, jāiesaka informēt ārstu, ja ārstēšanas laikā parādās neiropātijas simptomi, piemēram, sāpes, dedzinoša sajūta, tirpšana, nejutīgums vai nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds funkcijas traucējumi

Piesardzība jāievēro, lietojot fluorhinolonus, tajā skaitā ciprofloksacīnu, pacientiem ar zināmiem riska faktoriem, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos, piemēram:

- iedzimtu pagarinātu QT sindromu,
- vienlaikus lietojot zāles, kas pagarina QT intervālu (piem., IA un III klases antiaritmiskos līdzekļus, tricikliskos antidepresantus, makrolīdus, antipsihotiskos līdzekļus),
- nekoriģētu elektrolītu disbalansu (piem., hipokaliēmiju, hipomagniēmiju),
- gados vecākiem pacientiem,
- sirds slimību gadījumos (piem., sirds mazspējas, miokarda infarkta, bradikardijas gadījumā)

(skatīt 4.2. apakšpunktā *Gados vecāki pacienti*, 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Aortas aneirisma un disekcija, un sirds vārstuļa regurgitācija/nepietiekamība

Epidemioloģiskos pētījumos ziņots par palielinātu aortas aneirisma un disekcijas risku, īpaši gados vecākiem pacientiem, un par aortas un mitrālo vārstuļu regurgitāciju pēc fluorhinolonu lietošanas. Pacientiem, kuri saņem fluorhinolonus, ziņots par aortas aneirisma un disekcijas gadījumiem, kas dažkārt komplicējas ar plīsumu (arī ar letālu iznākumu), un par kāda no sirds vārstuļiem regurgitāciju/nepietiekamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tāpēc fluorhinoloni pacientiem ar aneirisma slimību vai iedzimtu sirds vārstuļa slimību ģimenes anamnēzē vai pacientiem, kuriem jau iepriekš diagnosticēta aortas aneirisma un/vai aortas disekcija, vai sirds vārstuļa slimība, kā arī citu riska faktoru vai traucējumu gadījumā, kas rada noslieci

- gan uz aortas aneirismu un disekciju, gan uz sirds vārstuļa regurgitāciju/nepietiekamību (piemēram, tādas saistaudu slimības kā Marfāna sindroms vai Ēlersa-Danlo sindroms, Tērnera sindroms, Behčeta slimība, hipertensija, reimatoīdais artrīts) vai papildus
 - uz aortas aneirismu vai disekciju (piemēram, tādas asinsvadu slimības kā Takajasu arterīts vai milzšūnu arterīts, diagnosticēta ateroskleroze vai Šēgrena sindroms) vai papildus
 - uz sirds vārstuļa regurgitāciju/nepietiekamību (piemēram, infekciozs endokardīts)
- lietojami tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska novērtēšanas un citu ārstēšanas iespēju apsvēršanas.

Aortas aneirismas un disekcijas, kā arī to plīsuma risks var būt paaugstināts arī pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar sistēmiskas iedarbības kortikosteroīdiem.

Gadījumā, ja pēkšņi rodas sāpes vēderā, krūškurvī vai mugurā, pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pie ārsta neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā.

Pacientiem jānorāda, ka akūta elpas trūkuma, pirmreizēju sirdsklauvju vai vēdera, vai apakšējo ekstremitāšu tūskas gadījumā nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.

Disglīkēmija

Tāpat kā ar visiem hinoloniem, ziņots par glikozes līmeņa traucējumiem asinīs, tai skaitā gan par hipoglikēmiju, gan par hiperglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu), parasti diabēta pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem iekšķīgi lietojamus hipoglikēmiskos līdzekļus (piemēram, glibenklamīdu) vai insulīnu. Ir ziņots par hipoglikēmiskās komas gadījumiem. Diabēta pacientiem ieteicams rūpīgi kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

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 4.8. apakšpunktu). Tādā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc ciprofloksacīna lietošana un jāuzsāk atbilstoša terapija. Peristaltiku nomācošās zāles šādā situācijā ir kontraindicētas.

Nieru un urīnizvades sistēma

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

Nieru darbības traucējumi

Tā kā ciprofloksacīns galvenokārt izdalās ar urīnu neizmainītā veidā, lai izvairītos no paaugstinātā zāļu izraisīto blakusparādību riska sakarā ar ciprofloksacīna uzkrāšanos, devas pielāgošana nepieciešama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kā minēts 4.2. apakšpunktā.

Aknu un žults izvades sistēma

Ir ziņots par aknu nekrozi un dzīvībai bīstamu aknu mazspēju, lietojot ciprofloksacīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). 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, olanzapīna, ropinirola, tizanidīna, duloksetīna vai agomelatīna), 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 4.5. apakšpunktu).

Metotreksāts

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

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.

Redzes traucējumi

Rodoties redzes traucējumiem vai jebkādai ietekmei uz acīm, nekavējoties jākonsultējas ar acu ārstu.

Nātrijs

Cipronex 250 mg satur 1,113 mg (0,048 mmol) nātrija vienā apvalkotajā tabletē.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Cipronex 500 mg satur 2,227 mg (0,097 mmol) nātrija vienā apvalkotajā tabletē.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz ciprofloksacīnu

Zāles, ka pagarina QT intervālu

Ciprofloksacīns, tāpat kā citi fluorhinoloni, piesardzīgi jālieto pacientiem, kas vienlaikus lieto QT intervālu pagarinošas zāles (piem., IA un III klases antiaritmiskos līdzekļus, tricikliskos antidepresantus, makrolīdus, antipsihotiskos līdzekļus) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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.

Metoklopramīds

Metoklopramīds paaugstina iekšķīgi lietota ciprofloksacīna absorbciju, tādēļ nepieciešams īsāks laiks zāļu maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai. Ietekme uz ciprofloksacīna biopieejamību netika novērota.

Omeprazols

Ciprofloksacīna un omeprazolu saturošu zāļu vienlaikus lietošana izraisīja vieglu ciprofloksacīna C_{max} un AUC līknes pazemināšanos.

Ciprofloksacīna ietekme uz citām zālēm*Tizanidīns*

Tizanidīnu nedrīkst lietot kopā ar ciprofloksacīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās veseli cilvēki, novēroja tizanidīna līmeņa serumā paaugstināšanos (C pieauga 7 reizes; amplitūda 4-21 reizi; 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 4.4. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

Citi ksantīna atvasinājumi

Lietojot 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.

Ciklosporīns

Gadījumos, kad tika vienlaikus ordinēts ciprofloksacīns un ciklosporīns, novēroja pārejošu kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanos serumā. Tādēļ šādiem pacientiem, regulāri (divreiz nedēļā) nepieciešams kontrolēt kreatinīna koncentrāciju serumā.

Vitamīna K antagonisti

Vienlaikus lietojot ciprofloksacīnu un vitamīna K antagonistus, var pastiprināties tā antikoagulējošā iedarbība. Risks var mainīties atkarībā no pamata infekcijas un pacienta vecuma un vispārējā veselības stāvokļa, tādēļ ir sarežģīti izvērtēt ciprofloksacīna ietekmi uz INR (starptautisko standartizēto koeficientu) pieaugumu. Laikā, kamēr ciprofloksacīns tiek lietots vienlaikus ar perorāli lietojamiem vitamīna K antagonistiem (piem., varfarīnu, acenokumarolu, fenpropumonu vai fluindionu) un neilgi pēc tam, nepieciešams kontrolēt INR vērtību.

Glibenklamīds

Dažos gadījumos ciprofloksacīna un glibenklamīdu saturošu zāļu vienlaikus lietošana var izraisīt glibenklamīda iedarbības pastiprināšanos (hipoglikēmija).

Duloksetīns

Klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka duloksetīna vienlaikus lietošana ar spēcīgiem CYP450 1A2 izoenzīmu inhibitoriem, piemēram, fluvoksamīnu, var izraisīt duloksetīna AUC un C_{max} līknes paaugstināšanos. Lai gan klīniskie pētījumi par mijiedarbību ar ciprofloksacīnu nav pieejami, vienlaicīgas lietošanas gadījumā var sagaidīt līdzīgu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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 4.4. apakšpunktu).

Lidokaīns

Veseliem cilvēkiem tika novērots, ka vienlaikus lietojot lidokaīnu saturošas zāles un ciprofloksacīnu, kas ir mērens CYP450 1A2 izoenzīma inhibitors, par 22% samazinājās intravenozi lietota lidokaīna klīrenss. Lai gan lidokaīna terapijas panesība bija laba, lietojot vienlaikus, var rasties mijiedarbība ar ciprofloksacīnu, kas izpaužas kā blakusparādības.

Klozapīns

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

Sildenafilis

Pēc iekšķīgas 50 mg sildenafilīna un 500 mg ciprofloksacīna vienlaikus lietošanas ar veseliem cilvēkiem, novēroja divkārtu C_{max} un AUC līknes paaugstināšanos. Tādēļ jāievēro piesardzība, ordinējot vienlaikus ciprofloksacīnu un sildenafilīnu, izvērtējot riskus un ieguvumus.

Agomelatīns

Klīniskajos pētījumos ir novērots, ka fluvoksamīns kā spēcīgs CYP450 1A2 izoenzīma inhibitors nozīmīgi inhibē agomelatīna metabolismu, tādēļ 60 reizi palielinās agomelatīna iedarbības intensitāte. Lai gan nav pieejami klīniskie dati par iespējamu mijiedarbību ar vidēji spēcīgo CYP450 1A2 inhibitoru ciprofloksacīnu, pēc vienlaicīgas lietošanas ir paredzama līdzīga ietekme (skatīt apakšpunkta "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā" nodaļu "Citohroms P450").

Zolpidēms

Pēc vienlaicīgas ciprofloksacīna lietošanas asinīs var paaugstināties zolpidēma līmenis, tādēļ vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

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 hinolonu iedarbībai, ir novērota ietekme uz nenobriedušiem skrimšļaudiem, tādēļ nevar izslēgt, ka šīs zāles varētu radīt locītavu skrimšļaudu bojājumus briedumu nesasnējuša cilvēka/augļa organismā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā grūtniecības laikā no ciprofloksacīna lietošanas vēlams izvairīties.

Barošana ar krūti

Ciprofloksacīns izdalās mātes pienā. Ņemot vērā iespējamo locītavu bojājumu risku,

ciprofloksacīnu nedrīkst lietot barošanas ar krūti 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 ciprofloksacīna (perorālā, intravenozā un secīgā terapija) klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē novērotās NB. Biezuma analizē ņemti vērā dati gan par perorālu, gan intravenozi ciprofloksacīna lietošanu.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži, >1/100 līdz <1/10	Retāk, >1/1000 līdz <1/100	Reti, >1/10 000 līdz <1/1000	Ļoti reti, <1/10 000	Biezums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		Mikotiskas superinfekcijas			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Eozinofīlija	Leikopēnija Anēmija Neitropēnija Leikocitoze Trombocitopēnija Trombocitēmija	Hemolītiskā anēmija Agranulocitoze Pancitopēnija (dzīvībai bīstama) Kaulu smadzeņu nomākums (dzīvībai bīstams)	
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiska reakcija Alerģiska tūska/ angioedēma tūska	Anafilaktiska reakcija Anafilaktiskais šoks (dzīvībai bīstams) (skatīt 4.4. apakšpunktu) Seruma slimībai līdzīga reakcija	
Endokrīnās sistēmas traucējumi					Antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (SIADH).
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija	Hiperglikēmija, Hipoglikēmija		Hipoglikēmiskā koma (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Psihiskie traucējumi*		Psihomotora hiperaktivāte / nemiers	Apjukums un dezorientācija, trauksmes reakcijas, murgaini sapņi, depresija, kas var progresēt līdz	Psihotiskas reakcijas (kas var progresēt līdz suicidālām idejām/domām vai suicidālai	Mānija vai hipomānija

			suicidālām idejām/domām vai suicidālai uzvedībai un pabeigtam suicīdam (skatīt 4.4. apakšpunktu), halucinācijas	uzvedībai un pabeigtam suicīdam (skatīt 4.4. apakšpunktu).	
Nervu sistēmas traucējumi*		Galvassāpes Reibonis Miega traucējumi Garšas traucējumi	Par- un dizestēzija Hipoestēzija Trīce Krampju lēkmes (ieskaitot <i>status epilepticus</i>) (skatīt 4.4. apakšpunktu) Vertigo	Migrēna Traucēta koordinācija Gaitas traucējumi Ožas nervu traucējumi Paaugstināts intrakraniālais spiediens	Perifēra neiropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Acu bojājumi*			Redzes traucējumi (piem., diplopija)	Krāsu redzes traucējumi	
Ausu un labirinta bojājumi*			Troksnis ausīs Dzirdes zudums / dzirdes pasliktināšanās		
Sirds funkcijas traucējumi**			Tahikardija		Ventrikulāra aritmija, <i>torsades de pointes</i> (ziņots galvenokārt par pacientiem ar QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem), EKG- QT pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi**			Vazodilatācija Hipotenzija Sinkope	Vaskulīts	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Dispnoja (ieskaitot astmai līdzīgu stāvokli)		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Vemšana Gastro-intestinālas sāpes un vēdersāpes Dispepsija Meteorisms	Ar antibiotisko līdzekļu lietošanu saistīta caureja, tai skaitā pseidomembrāns kolīts, kas ļoti retos	Pankreatīts	

			gadījumos ir bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunkt u)		
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 4.4. apakšpunkt u)	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Nieze Nātrene	Fotosensitivitātes reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Sīki zemādas asinsizplūdumi <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> Stīvensa-Džonsona sindroms (iespējami dzīvībai bīstams) Toksiska epidermālā nekrolīze (iespējami dzīvībai bīstama)	Akūta generalizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) Zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
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 4.4. apakšpunktu) <i>Myasthenia gravis</i> simptomu saasinājums (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Nieru un Urīnizvadsistēmas darbības traucējumi		Nieru darbības traucējumi	Nieru mazspēja Hematūrija Kristālūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu) Tubulointerstiāls nefrīts		
Vispārēji traucējumi un		Astēnija Drudzis	Tūska Svišana (hiperhidroze)		

reakcijas ievadišanas vietā*					
Izmeklējumi		Palielināts Sārmainās fosfatāzes daudzums	Paaugstināts amilāzes līmenis		Paaugstināts INR (pacientiem, kas lieto vitamīna K antagonistus)

*Ļoti retos gadījumos ziņots par ilgstošām (vairākus mēnešus vai gadus ilgām), invaliditāti izraisošām un iespējami neatgriezeniskām nopietnām nevēlamām zāļu izraisītām blakusparādībām, kas reizēm skar vairākas orgānu sistēmu grupas un maņu orgānus (tai skaitā tādām reakcijām kā tendinīts, cīpslas plīsums, artralģija, sāpes ekstremitātēs, gaitas traucējumi, neiropātijas, kas saistītas ar parestēziju, depresija, nogurums, atmiņas traucējumi, miega traucējumi, kā arī dzirdes, redzes, garšas un ožas sajūtas traucējumi), pacientiem, kuri lietojuši hinolonus vai fluorhinolonus, dažos gadījumos neatkarīgi no pirms ārstēšanas esošiem riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

** Pacientiem, kuri saņem fluorhinolonus, ziņots par aortas aneirismas un disekcijas gadījumiem, dažkārt ar plīsumu (arī ar letālu iznākumu) un par jebkura sirds vārstuļa regurgitāciju/nepietiekamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Zāļu valsts aģentūrai,

Jersikas ielā 15,

Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

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, piem., kuņģa skalošanai ar secīgu medicīniskās ogles lietošanu, ieteicams kontrolēt nieru funkciju, ja nepieciešams, ieskaitot urīna pH vērtību un aciditāti, lai novērstu kristālūriju. Teorētiski kalciju un magniju saturoši antacīdie līdzekļi var samazināt ciprofloksacīna absorbciju pārdozēšanas gadījumā. Pacientiem jānodrošina laba hidratācija.

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

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska ārstēšana. Sakarā ar iespējamo QT intervāla pagarināšanos, jāveic EKG kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: fluorhinoloni; ATĶ kods: J01MA02.

Darbības mehānisms

Tā kā ciprofloksacīns ir fluorhinolonu 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 fluorhinoloniem 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.

Necaurlaidības un/vai aktīvās vielas ieplūšanas sūkņa rezistences mehānismi var dažādā apmērā ietekmēt jutīgumu pret fluorhinoloniem, 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, caurlaidības 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 rekomendācijas

Mikroorganismi	Jutīgi	Rezistenti
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> un <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 0.5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
Ar noteiktām sugām nesaistītas robežvērtības*	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

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 4.4. apakšpunktā)

<u>SUGAS, KAS PARASTI IR JUTĪGAS</u>
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi mikroorganismi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Citi mikroorganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<u>SUGAS, ATTIECĪBĀ UZ KURĀM PROBLĒMA VARĒTU BŪT IEGŪTĀ REZISTENCE</u>
<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>
<u>ORGANISMI AR ZINĀMU REZISTENCI</u>

<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus 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>
<p>* 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 in vitro 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 fluorhinoloniem. Rezistences pret meticilīnu biežums ir aptuveni 20-50 % no visām stafilokoku sugām, un parasti tas ir lielāks starp nozokomiāliem izolātiem.</p>

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 nejonizētā 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 (mīkstspārņu 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.

Ciprofloksacīns 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.

Pediātriskā 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 pediātrisko 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 drošumu

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 hinolonu, 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 nesasnējušiem 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 blisteris 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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

19.05.2003 / 20.06.2008

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/2020