

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciprofloxacin, 2 mg/mL, rastvor za infuziju

INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za infuziju sadrži 2 mg ciprofloksacina (u obliku laktata).

100 mL rastvora za infuziju sadrži 200 mg ciprofloksacina (u obliku laktata).

200 mL rastvora za infuziju sadrži 400 mg ciprofloksacina (u obliku laktata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

100 mL rastvora za infuziju sadrži 5,5 g glukoze, monohidrat.

200 mL rastvora za infuziju sadrži 11 g glukoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, žućkastozelen rastvor, bez vidljivih mehaničkih onečišćenja.

Rastvor za infuziju ima pH vrednost između 3,5 – 4,6.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ciprofloxacin, rastvor za infuziju, je indikovano za lečenje sledećih infekcija izazvanih osetljivim bakterijama (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Pre započinjanja lečenja treba obratiti posebnu pažnju na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin.

Odrasli

- Infekcije donjih delova respiratornog trakta izazvane Gram-negativnim bakterijama:
 - egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća
Ciprofloxacin se za egzacerbaciju hronične opstruktivne bolesti pluća sme primeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lekova koji se obično preporučuju za lečenje tih infekcija smatra neodgovarajućom.
 - bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija
 - pneumonija (izuzev nozokomijalne pneumonije)
- Hronični supurativni otitis media
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa naročito ukoliko je prouzrokovana Gram-negativnim bakterijama
- Akutni pijelonefritis
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta
- Bakterijski prostatitis
- Infekcije genitalnog trakta
 - epididimo-orhitis, uključujući i infekciju bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*

- pelvična inflamatorna bolest, uključujući i infekciju bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcija gastrointestinalnog trakta (kao što je putnička dijareja)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- Maligni otitis externa
- Infekcije kostiju i zglobova
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon ekspozicije i lečenje)
- Ciprofloksacin se može koristiti kod pacijenata sa neutropenijom i groznicom za koju se smatra da je posledica bakterijske infekcije.

Deca i adolescenti

- Bronhopulmonalne infekcije prouzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata sa cističnom fibrozom
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon ekspozicije i lečenje)

Ciprofloksacin se takođe može koristiti u lečenju teških infekcija kod dece i adolescenata kada se proceni da je neophodno.

Lečenje treba da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Treba uzeti u obzir zvanične preporuke za adekvatnu upotrebu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje je određeno indikacijom, težinom i lokalizacijom infekcije, osetljivošću uzročnog mikroorganizma na ciprofloksacin, renalnom funkcijom pacijenta i, kod dece i adolescenata, telesnom masom.

Trajanje terapije zavisi od težine bolesti i kliničkog i bakteriološkog toka infekcije.

Nakon započinjanja intravenske terapije, može se preći na oralnu terapiju tabletama ili suspenzijom ukoliko je klinički indikovano, a po izboru lekara. Intravenska administracija treba da bude zamenjena oralnom primenom što je pre moguće.

U težim slučajevima ili ukoliko pacijent ne može da uzima terapiju oralnim putem (npr. pacijent je na enteralnoj ishrani), preporučuje se započinjanje terapije ciprofloksacinom intravenskim putem, sve dok se ne steknu uslovi za prebacivanje na oralnu primenu kada oralna primena postane moguća.

Terapija infekcija prouzrokovanih određenim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) može zahtevati primenu većih doza ciprofloksacina i istovremenu primenu drugih odgovarajućih antibakterijskih lekova.

Terapija pojedinih infekcija (npr. pelvična inflamatorna bolest, intraabdominalne infekcije, infekcije kod pacijenata sa neutropenijom i infekcije kostiju i zglobova) može zahtevati istovremenu primenu drugih odgovarajućih antibakterijskih lekova u zavisnosti od prisutnog uzročnika.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupna dužina trajanja terapije (uključujući prelazak na oralnu terapiju, što je pre moguće)
Infekcije donjih delova respiratornog trakta		400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih delova respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	Hronični supurativni otitis media	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	Maligni otitis externa	400 mg tri puta dnevno	28 dana do 3 meseca
Infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)	Komplikovani i nekomplikovani pijelonefritis	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 21 dana, u pojedinim situacijama lečenje može da traje i duže od 21 dana (npr. apsces)
	Bakterijski prostatitis	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	2 do 4 nedelje (akutni)
Infekcije genitalnog trakta	Epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije gastrointestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja prouzrokovana patogenim bakterijama, kao što su <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1, i empirijska terapija teških oblika putničke dijareje	400 mg dva puta dnevno	1 dan
	Dijareja prouzrokovana bakterijom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	400 mg dva puta dnevno	5 dana
	Dijareja prouzrokovana <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dva puta dnevno	3 dana
	Tifoidna groznica	400 mg dva puta dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva		400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	maksimalno 3 meseca
Kod pacijenata sa neutropenijom i groznicom za koju se smatra da je posledica bakterijske infekcije - Ciprofloksacin treba da se primeni zajedno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim agensima u skladu sa zvaničnim vodičima		400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	Terapiju treba nastaviti u toku celokupnog perioda dok postoji neutropenija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupna dužina trajanja terapije (uključujući prelazak na oralnu terapiju, što je pre moguće)
Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje), kod osoba koje zahtevaju parenteralnu primenu leka (terapiju je potrebno započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu)	400 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupna dužina trajanja terapije (uključujući prelazak na oralnu terapiju što je pre moguće)
Cistična fibroza	10 mg/kg telesne mase tri puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi	10 do 14 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis	6 mg/kg telesne mase tri puta dnevno do 10 mg/kg telesne mase tri puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi	10 do 21 dana
Terapija inhalacionog antraksa nakon izlaganja i terapija kod osoba kod kojih se mora primeniti parenteralna terapija; primena leka treba da počne što pre nakon suspektne ili potvrđene ekspozicije.	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi	60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>
Drugi teški oblici infekcije	10 mg/kg telesne mase tri puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi	U zavisnosti od tipa infekcije

Stariji pacijenti

Doza ciprofloksacina kod starijih pacijenata određuje se na osnovu težine infekcije i klirensa kreatinina.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Preporučene početne doze i doze održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega su date u tabeli:

Klirens kreatinina [mL/min/1,73m ²]	Serumski kreatinin [mikromol/L]	Intravenska doza [mg]
> 60	<124	Videti uobičajeno doziranje
30 – 60	124 - 168	200-400 mg na svakih 12 sati
< 30	>169	200-400 mg na svaka 24 sata
Pacijenti na hemodijalizi	>169	200-400 mg na svaka 24 sata (nakon dijalize)
Pacijenti na peritonealnoj dijalizi	>169	200-400 mg na svaka 24 sata

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Doziranje kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre nije proučavano.

Način primene

Ciprofloxacina rastvor za infuziju treba vizuelno proveriti pre upotrebe. Rastvor se ne sme koristiti ukoliko je zamućen.

Ciprofloksacin se primenjuje kao intravenska infuzija. Dužina trajanja infuzije kod dece je 60 minuta.

Kod odraslih pacijenata dužina trajanja infuzije je 60 minuta za dozu od 400 mg Ciprofloksacin rastvora za infuziju i 30 minuta za dozu od 200 mg Ciprofloksacin rastvora za infuziju. Spora infuzija u veliku venu može umanjiti nelagodnost kod pacijenta i rizik od iritacije vene.

Rastvor za infuziju se može primeniti direktno ili nakon mešanja sa drugim kompatibilnim infuzionim rastvorima (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge hinolone ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu ciprofloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su ranije imali ozbiljne neželjene reakcije kada su primenjivali lekove koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata ciprofloksacinom se sme započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti i nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika (videti takođe odeljak 4.3).

Teške infekcije i mešovite infekcije sa Gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za lečenje teških infekcija i infekcija koje mogu biti prouzrokovane Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod takvih infekcija ciprofloksacin se mora davati zajedno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim agensima.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje za lečenje streptokoknih infekcija zbog nedovoljne efikasnosti.

Infekcije genitalnog trakta

Epididimo-orhitis i pelvičnu inflamatornu bolest mogu prouzrokovati izolati bakterije *Neisseria gonorrhoeae* koji su rezistentni na fluorohinolon.

Za lečenje epididimo-orhitisa i pelvičnih inflamatornih bolesti, treba razmotriti primenu ciprofloksacina jedino u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibakterijskim agensom (npr. cefalosporin) osim ako se može isključiti infekcija bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnom na ciprofloksacin. Ukoliko se nakon tri dana lečenja ne postigne kliničko poboljšanje, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija bakterije *Escherichia coli*, najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta, na fluorohinolone varira u zemljama Evropske unije. Lekarima se savetuje da prilikom propisivanja leka uzmu u obzir lokalnu rasprostranjenost rezistencije bakterije *Escherichia coli* na fluorohinolone.

Intraabdominalne infekcije

Postoje ograničeni podaci o efikasnosti ciprofloksacina u lečenju postoperativnih intraabdominalnih infekcija.

Putnička dijareja

Pri izboru ciprofloksacina treba uzeti u obzir informacije o rezistenciji relevantnih patogena na ciprofloksacin u zemljama u koje se putuje.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba koristiti u kombinaciji sa drugim antimikrobnim agensima u zavisnosti od rezultata mikrobioloških ispitivanja.

Inhalacioni antraks

Primena kod ljudi se zasniva na *in vitro* dobijenim podacima o osetljivosti, kao i eksperimentalnim podacima na životinjama zajedno sa ograničenim podacima koji se odnose na ljude. Nadležni lekari treba da prate nacionalne i/ili međunarodne prihvaćene preporuke koji se odnose na lečenje antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primena ciprofloksacina kod dece i adolescenata treba da prati dostupne zvanične preporuke. Terapiju ciprofloksacinom treba da započne samo lekar koji ima iskustvo u lečenju cističnih fibroza i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata.

Pokazalo se da ciprofloksacin prouzrokuje artropatiju zglobova opterećenih težinom kod nezrelih životinja. Podaci o bezbednosti primene ciprofloksacina kod dece iz dvostruko slepe randomizovane studije (ciprofloksacin: n=335, prosečna starost = 6,3 godine; kontrola: n=349, prosečna starost = 6,2 godine; raspon godina = 1 do 17 godina) pokazali su da je incidenca suspektne artropatije povezane sa lekom (odvojeno od kliničkih znakova i simptoma povezanih sa zglobovima) nakon 42. dana iznosila 7,2% i 4,6%. Odnosno, incidenca artropatije povezane sa lekom nakon jednogodišnjeg praćenja je bila 9,0% i 5,7%. Povećanje broja slučajeva suspektne artropatije povezane sa lekom tokom vremena nije bilo statistički značajno između grupa. Terapiju treba započeti tek posle pažljive procene odnosa koristi i rizika, zbog mogućih neželjenih dejstava povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivom.

Bronhopulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

Klinička istraživanja obuhvatala su decu i adolescente starosti od 5-17 godina. Znatno manja iskustva postoje u lečenju dece uzrasta od 1 do 5 godina.

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

Terapiju infekcija urinarnog trakta ciprofloksacinom treba uzeti u obzir kada se ne mogu primeniti druge terapije i ona treba da bude zasnovana na rezultatima mikrobiološke dokumentacije.

Klinička istraživanja obuhvatala su decu i adolescente starosti 1-17 godina.

Drugi specifični teški oblici infekcija

Ciprofloksacin je opravdano koristiti u drugim teškim oblicima infekcija u skladu sa zvaničnim vodičima ili nakon pažljive procene koristi i rizika kada se ne može koristiti druga terapija ili nakon neuspeha konvencionalne terapije i ukoliko mikrobiološke analize potvrde osetljivost na ovaj antibiotik.

Upotreba ciprofloksacina u drugim teškim oblicima infekcija, sem već pomenutih, nije ispitivana u kliničkim studijama i kliničko iskustvo je ograničeno. Iz tog razloga, savetuje se oprez prilikom lečenja pacijenata sa ovim infekcijama.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaksu i anafilaktoidne reakcije, mogu se javiti već posle primene jedne doze (videti odeljak 4.8) i mogu biti opasne po život. Ako se takve reakcije jave, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti odgovarajući medicinski tretman.

Mišićno-skeletni sistem

Ciprofloksacin generalno ne treba koristiti kod pacijenata koji su ranije imali poremećaj/oboljenje tetiva povezano sa lečenjem hinolonima. Uprkos tome, u veoma retkim slučajevima, posle uvida u mikrobiološku dokumentaciju o prouzrokovaču infekcije, uz procenu odnosa rizik/korist, ciprofloksacin se može propisati ovim pacijentima u terapiji nekih teških infekcija. To se posebno odnosi na slučajeve neuspeha standardne terapije (usled bakterijske rezistencije na druge antibiotike), onda kada rezultati mikrobioloških analiza opravdavaju primenu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (naročito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu se javiti već u roku od 48 sati od početka terapije hinolonima i fluorohinolonima, a njihova pojava je zabeležena čak i do nekoliko meseci nakon prestanka terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa presađenim solidnim organima i onih koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Stoga se istovremena primena kortikosteroida mora izbegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom i razmotriti alternativnu terapiju. Zahvaćeni (e) ekstremitet (e) treba tretirati na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smeju se primenjivati kortikosteroidi.

Aneurizma i disekcija aorte

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod populacije starijih.

Stoga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatskom bolešću u porodičnoj anamnezi, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za aneurizmu i disekciju aorte (npr. *Marfan*-ov sindrom, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos*-ovog sindroma, *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behçet*-ova bolest, hipertenzija, poznata ateroskleroza).

Pacijentima treba savetovati da se u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa odmah obrate lekaru u hitnoj medicinskoj službi.

Poremećaji vida

Ukoliko se javi poremećaj vida ili ispolji bilo kakav efekat na oči, potrebno je odmah konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

Pokazalo se da ciprofloksacin može prouzrokovati fotosenzitivne reakcije. Pacijentima koji uzimaju ciprofloksacin treba savetovati da tokom terapije izbegavaju produženo izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti ili UV zračenju (videti odeljak 4.8).

Centralni nervni sistem

Hinoloni, uključujući ciprofloksacin, mogu biti okidač za nastanak konvulzija ili mogu smanjiti prag za nastanak konvulzija. Zabeleženi su slučajevi status epileptikusa. Ciprofloksacin treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa CNS poremećajima koji mogu imati predispozicije za konvulzije. Ako se konvulzije jave, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom (videti odeljak 4.8). Psihijatrijske reakcije mogu se javiti već posle prve doze ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideja/misli, koje mogu kulminirati do pokušaja samoubistva ili samoubistva. U ovakvim slučajevima treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom.

Periferna neuropatija

Zabeleženi su slučajevi senzorne ili senzorimotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabosti kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone. Pacijente na terapiji ciprofloksacinom treba savetovati da pre nastavka terapije obaveste svog lekara ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Kardiološki poremećaji

Potreban je oprez kada se fluorohinoloni, uključujući i ciprofloksacin, primenjuju kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za prolongaciju QT intervala kao što su, na primer:

- kongenitalni produženi QT sindrom
- istovremena primena lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigovani disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- srčana oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija)

Kod starijih pacijenata i žena, takođe treba biti oprezan prilikom primene fluorohinolona, uključujući ciprofloksacin, s obzirom na to da je ova populacija osetljivija na lekove koji produžavaju QT interval. (videti odeljak 4.2 Gerijatrijski pacijenti, kao i odeljke 4.5, 4.8 i 4.9)

Disglukemija

Kao i prilikom primene ostalih hinolona, može doći do promene koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (videti odeljak 4.8), obično kod starijih pacijenata koji boluju od dijabetesa koji su na istovremenoj terapiji oralnim antidijabetikom (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Stoga se kod dijabetičara preporučuje pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i uporne dijareje tokom ili posle terapije (pa i nekoliko nedelja posle terapije) može ukazivati na kolitis povezan sa primenom antibiotika (životno-ugrožavajući sa mogućim fatalnim ishodom), što zahteva hitnu terapiju (videti odeljak 4.8). U ovim slučajevima neophodno je odmah prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti adekvatnu terapiju.

Kontraindikovana je primena antiperistaltičkih lekova.

Bubrežni i urinarni sistem

Zabeležena je kristalurija povezana sa primenom ciprofloksacina (videti odeljak 4.8). Pacijenti koji primaju ciprofloksacin treba da budu dobro hidrirani, uz izbegavanje preterane alkalizacije urina.

Oštećena funkcija bubrega

S obzirom da se ciprofloksacin u velikoj meri izlučuje nepromenjen putem bubrega, potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega kao što je opisano u odeljku 4.2, da bi se izbegle neželjene reakcije nastale zbog akumulacije ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

Prilikom upotrebe ciprofloksacina su zabeleženi slučajevi hepatičke nekroze i po život opasne insuficijencije jetre (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma oboljenja jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamna prebojenost urina, svrab ili bol u abdomenu), lečenje treba prekinuti.

Deficit glukoza-6- fosfat dehidrogenaze

Prijavljeni su slučajevi pojave hemolitičkih reakcija kod pacijenata sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Kod ovih pacijenata treba izbegavati primenu ciprofloksacina, osim ako nije procenjeno da je potencijalna korist veća od mogućeg rizika. U ovom slučaju, potrebno je pratiti znake eventualne pojave hemolize.

Rezistencija

Tokom ili posle terapije ciprofloksacinom mogu se izolovati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljivih znakova superinfekcije. Može postojati određeni rizik od selekcije bakterija rezistentnih na ciprofloksacin tokom produžene terapije i prilikom terapije nozokomijalnih infekcija (bolničke; izazvane bolničkim sojevima) i/ili infekcija uzrokovanih *Staphylococcus* i *Pseudomonas* spp. vrstama bakterija.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i tako može povećati serumske koncentracije istovremeno primenjenih supstanci koje se metabolišu pomoću ovog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Potrebno je pažljivo praćenje kliničkih znakova predoziranja kod pacijenata koji uzimaju ove lekove istovremeno sa ciprofloksacinom i određivanje serumskih koncentracija, npr. teofilina, može da bude neophodno (videti odeljak 4.5). Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindikovana.

Metotreksat

Ne preporučuje se istovremena upotreba ciprofloksacina i metotreksata (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa laboratorijskim testovima

In vitro aktivnost ciprofloksacina na bakteriju *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog ispitivanja u uzorcima uzetih od pacijenata koji su na terapiji ciprofloksacinom.

Reakcija na mestu primene

Lokalna reakcija na mestu intravenske primene zabeležena je kod intravenske primene ciprofloksacina. Ove reakcije su učestalije ako je vreme infuzije 30 minuta ili kraće. Reakcija se može javiti u obliku lokalne reakcije na koži koja nestaje brzo nakon što se završi infuzija. Sledeća intravenska primena nije kontraindikovana osim ako se reakcija ponovo javi ili pogorša.

Nivo glukoze

Ciprofloksacin 2mg/1mL rastvor za infuziju sadrži 5,5 g glukoze u 100 mL rastvora za infuziju, odnosno 11 g glukoze u 200 mL rastvora za infuziju. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji boluju od dijabetes melitusa.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije

Zabeleženi su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje zahvataju različite telesne sisteme, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski i čula) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od njihove starosne dobi i prethodno prisutnih faktora rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije, primenu ciprofloksacina treba odmah prekinuti, a pacijente savetovati da se obrate za savet lekaru koji im je propisao lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na ciprofloksacin:

Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval

Ciprofloksacin kao i druge fluorohinolone, treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata koji uzimaju lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (videti odeljak 4.4).

Probenecid

Probenecid utiče na sekreciju ciprofloksacina iz bubrega. Istovremeno davanje probenecida i ciprofloksacina povećava koncentracije ciprofloksacina u serumu.

Efekti ciprofloksacina na druge lekove:

Tizanidin:

Tizanidin se ne sme primenjivati zajedno sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.3). U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima, došlo je do povećanja serumske koncentracije tizanidina (povećanje C_{max} : 7 puta; opseg: 4-21 put; porast PIK: 10 puta; opseg: 6-24 puta) kada je tizanidin primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećana koncentracija tizanidina u serumu je povezana sa pojačanim hipotenzivnim i sedativnim dejstvom.

Metotreksat

Renalni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istovremenim davanjem ciprofloksacina, što potencijalno vodi do povećanih koncentracija metotreksata u plazmi, čime se povećava rizik od razvoja toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena upotreba metotreksata i ciprofloksacina se zato ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Teofilin

Istovremeno davanje ciprofloksacina i teofilina može prouzrokovati neželjeni porast koncentracije teofilina u serumu. Ovo može dovesti do ispoljavanja neželjenih dejstava teofilina, koja u retkim slučajevima mogu biti opasna po život ili čak imati fatalan ishod. Ukoliko se primenjuje ova kombinacija, treba proveravati koncentracije teofilina u serumu i smanjiti dozu teofilina ako je potrebno (videti odeljak 4.4).

Drugi derivati ksantina

Kod istovremene primene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina) zabeležene su povišene koncentracije ovih ksantina u serumu.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može kao posledicu imati povišene ili snižene koncentracije fenitoina u serumu. Stoga se preporučuje praćenje serumskih koncentracija.

Ciklosporin

Zapaženo je prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu pri istovremenoj primeni lekova koji sadrže ciprofloksacin i ciklosporin. Zbog toga je potrebna redovna kontrola (dva puta nedeljno) koncentracije serumskog kreatinina kod ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Pri istovremenoj upotrebi, ciprofloksacin može potencirati antikoagulantne efekte antagonista vitamina K. Rizik može da varira u zavisnosti od vrste infekcije, uzrasta i opšteg statusa pacijenta, tako da je teško proceniti uticaj ciprofloksacina na povećanje INR (*international normalised ratio*). Preporučuje se periodično praćenje INR-a tokom i kratko nakon koadministracije ciprofloksacina i antagonista vitamina K (kao što su varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

Kliničke studije su pokazale da istovremena upotreba duloksetina sa snažnim inhibitorima CYP450 1A2 izoenzima, kao što je fluvoksamin, može dovesti do povećanja površine ispod krive (PIK) i C_{max} duloksetina. Iako nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primene (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

Kliničko ispitivanje je pokazalo da istovremena primena ropinirola sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, kao posledicu ima povećanje C_{max} vrednosti ropinirola za 60%, a PIK vrednosti ropinirola za 84%. Preporučuje se praćenje neželjenih dejstava povezanih sa ropinirolom i prilagođavanje doze po potrebi tokom i neposredno posle istovremenog davanja sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Lidokain

Pokazano je da kod zdravih ispitanika istovremena primena lekova koji sadrže lidokain sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom CYP450 1A2 izoenzima, redukuje klirens intravenski primenjenog lidokaina za 22%. Iako se terapija lidokainom dobro podnosi, nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom može doći do interakcije i potencijalne pojave neželjenih dejstava.

Klozapin

Posle istovremene primene 250 mg ciprofloksacina sa klozapinom tokom 7 dana, serumске koncentracije klozapina i N-demetil-klozapina bile su povećane za 29%, odnosno 31%. Savetuje se klinički nadzor i odgovarajuće prilagođavanje doze klozapina tokom i neposredno posle istovremenog davanja sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Sildenafil

C_{max} i PIK sildenafil su bili povećani približno dva puta kod zdravih dobrovoljaca nakon oralne primene doze od 50 mg istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Iz tog razloga, treba biti oprezan prilikom istovremenog propisivanja ciprofloksacina sa sildenafilom, uzimajući u obzir korist i rizike terapije.

Agomelatin

U kliničkim studijama pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina dovodeći do 60 puta veće izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci koji ukazuju na moguću interakciju sa ciprofloksacinom, koji je umereni inhibitor CYP450

1A2, slični efekti se mogu očekivati pri istovremenoj primeni (videti "Citohrom P450" u odeljku 4.4).

Zolpidem

Istovremena primena ciprofloksacina može povećati vrednosti zolpidema u krvi, tako da se istovremena primena ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primeni ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na teratogene efekte ili na fetoneonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne uticaje u pogledu reproduktivne toksičnosti. Kod mladunaca i nerođenih životinja primećeno je da izloženost hinolonima imalo efekte na nezrelu hrskavicu, pa se stoga ne može isključiti mogućnost da ovaj lek može izazvati oštećenje zglobne hrskavice kod nezrelog ljudskog organizma/fetusa (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostrožnosti, poželjno je da se izbegava primena ciprofloksacina u toku trudnoće.

Laktacija

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mleko. Zbog potencijalnog rizika od oštećenja zglobova, ciprofloksacin ne treba koristiti tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zbog svojih neuroloških efekata, ciprofloksacin može uticati na vreme reakcije, pa sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek jesu mučnina, dijareja, povraćanje, prolazno povećanje vrednosti transaminaza, osip i reakcije na mestu primene injekcije i infuzije.

Neželjene reakcije na lek zabeležene tokom kliničkih studija i postmarketinškog praćenja ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) sortirane su u nastavku po kategorijama učestalosti. Analiza učestalosti uzima u obzir podatke koji se odnose na oralnu i intravensku primenu ciprofloksacina.

Učestalost pojave neželjenih dejstava na lek je klasifikovana kao što sledi:

- česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- veoma retka ($< 1/10\ 000$)
- učestalost nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije		Gljivične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija (trombocitoza)	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno-ugrožavajuća) Depresija koštane srži (životno-ugrožavajuća)	
Poremećaji imunskog sistema			Alergijska reakcija	Anafilaktička reakcija	

			Alergijski edem /angioedem	Anafilaktički šok (životno-ugrožavajuća) (videti odeljak 4.4) Reakcija slična serumskoj bolesti	
Endokrini poremećaji					Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (videti odeljak 4.4)		
Psijatrijski poremećaji*		Psihomotorna hiperaktivnost /agitacija	Stanje konfuzije i dezorijentisanost Anksiozne reakcije Neuobičajeni snovi Depresija (koja potencijalno može da kulminira do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja samoubistva i samoubistva) (videti odeljak 4.4) Halucinacije	Psihotične reakcije (koja potencijalno može da kulminira do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja samoubistva i samoubistva) (videti odeljak 4.4)	Manija (uključujući hipomaniju)
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaji spavanja Poremećaji čula ukusa	Parestezija i dizestezija Hipoestezija Tremor Konvulzije (uključujući i status epileptikus, videti odeljak 4.4), Vertigo	Migrena Poremećena koordinacija Poremećaj hoda Poremećaji olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i <i>pseudotumor cerebri</i>	Periferna neuropatija i polineuropatija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji oka*			Poremećaj vida (npr. diplopija)	Poremećena vizuelna percepcija boja	

Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus Gubitak sluha / Oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji			Tahikardija		Ventrikularna aritmija <i>"torsades de pointes"</i> (prijavljeni uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produženje QT intervala na EKG-u (videti odeljke 4.4 i 4.9)
Vaskularni poremećaji			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja (uključujući astmatična stanja)		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni i bol u abdomenu Dispepsija Flatulencija	Kolitis povezan sa primenom antibiotika (veoma retko sa mogućim fatalnim ishodom) (videti odeljak 4.4)	Pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti transaminaza Povećane vrednosti bilirubina	Oštećenje funkcije jetre Holestatski ikterus Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko napreduje do životno-ugrožavajuće insuficijencije jetre) (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Fotosenzitivna reakcija (videti odeljak 4.4)	Petehije <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> (potencijalno životno ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza	Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

				(potencijalno životno ugrožavajuća)	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Mišićno-skeletni bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u grudima) Artralgija	Mijalgija Artritis Povišen tonus i grčevi u mišićima	Mišićna slabost Tendinitis Ruptura tetive (pretežno Ahilove tetive) (videti odeljak 4.4) Egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Oštećenje funkcije bubrega	Bubrežna insuficijencija Hematurija Kristalurija (videti odeljak 4.4) Tubulointersticijalni nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*	Reakcije na mestu primene injekcije i infuzije (samo za intravenusku primenu)	Astenija Povišena telesna temperatura	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Ispitivanja		Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećane vrednosti amilaze		Povećanja INR (international normalised ratio) kod pacijenata na terapiji antagonistima vitamina K

* Vezano na primenu hinolona i fluorohinolona zabeleženi su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje zahvataju različite klase organskih sistema i čula, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresija, zamor, oštećenje pamćenja, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

Sledeća neželjena dejstva su u kategoriji veće učestalosti u podgrupama pacijenata koji primaju intravenoznu ili sekvencijalnu (sa intravenozne na oralnu) terapiju:

Česta	Povraćanje, prolazno povećanje vrednosti transaminaza, osip
Povremena	Trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentacija, halucinacije, parestezija i dizestezija, konvulzije, vertigo, poremećaji vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija,

	hipotenzija, prolazno oštećenje funkcije jetre, holestatski ikterus, insuficijencija bubrega, edem
Retka	Pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotične reakcije, migrena, poremećaji olfaktornog nerva, oštećenje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, petehije, ruptura tetive

Pedijatrijski pacijenti

Učestalost ispoljavanja artropatija (artralgija, artritis), navedena u tabeli, odnosi se na podatke dobijene iz ispitivanja sa odraslim pacijentima. Kod dece, artropatija je prijavljivana sa učestalošću često (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženo je da prekomerna doza od 12 g vodi do blagih simptoma toksičnosti. Zabeleženo je da akutno predoziranje sa 16 g prouzrokuje akutnu insuficijenciju bubrega.

Simptome predoziranja predstavljaju vrtoglavica, tremor, glavobolja, zamor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, nelagodnost u stomaku, oštećenja funkcije bubrega i jetre, kao i kristaluriya i hematurija. Bilo je i slučajeva reverzibilne bubrežne toksičnosti.

Pored rutinskih urgentnih mera, kao što je pražnjenje želuca praćeno primenom medicinskog uglja, potrebno je praćenje bubrežne funkcije, uključujući pH urina i po potrebi povećanje aciditeta radi prevencije kristaluriye. Potrebno je održavati dobru hidrataciju pacijenta. Antacidi koji sadrže kalcijum i magnezijum teorijski mogu redukovati resorpciju ciprofloksacina prilikom predoziranja.

Samo se mala količina ciprofloksacina (<10%) eliminiše hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja treba sprovesti simptomatsko lečenje. Potrebno je sprovesti EKG monitoring zbog mogućeg produženja QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA02

Mehanizam dejstva:

Kao fluorohinolonski antibakterijski agens, baktericidno dejstvo ciprofloksacina proizilazi iz inhibicije i topoizomeraze tipa II (DNK-giraze) kao i topoizomeraze IV, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike:

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina za određenu bakteriju, kao i odnosa između površine ispod krive (PIK) i MIC.

Mehanizam rezistencije:

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može se postići kroz postepen proces mutacije ciljnog mesta i kod DNK giraze i kod topoizomeraze IV. Step en ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je varijabilan. Jedna mutacija možda neće dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili na sve supstance unutar ove grupe lekova.

Nepropustljivost i/ili efluks pumpe aktivne supstance, kao mehanizmi rezistencije, mogu da imaju različito dejstvo na osetljivost bakterija na fluorohinolone, što zavisi od fizičko-hemijskih svojstava različitih aktivnih supstanci unutar grupe i afiniteta transportnog sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su obično primećeni u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su sprečavanje propustljivosti (uobičajeno kod *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizmi efluksa, mogu da utiču na osetljivost na ciprofloksacin.

Zabeležena je rezistencija posredstvom plazmida enkodirana u qnr -genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti:

Granične vrednosti razdvajaju osetljive sojeve od sojeva sa srednjom (intermedijarnom) osetljivošću, i sojeve sa srednjom osetljivošću od rezistentnih sojeva:

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter spp.</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>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/L}$	$R > 0,125 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,03 \text{ mg/L}$
<u>Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu*</u>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

¹ *Staphylococcus spp.* - granične vrednosti za ciprofloksacin se odnose na terapiju visokim dozama.

* Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu su uglavnom određene na osnovu FK/FD podataka i nezavisne su od MIC distribucije za specifične vrste. One se koriste samo za vrste za koje nije data specifična granična vrednost, ali ne i za vrste za koje se testovi osetljivosti ne preporučuju.

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za izabrane vrste, pa su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno kada se radi o lečenju teških infekcija. U slučaju potrebe treba potražiti savet eksperta, onda kada je lokalna prevalenca rezistencije takva, da je je pod znakom pitanja efikasnost terapije ovim agensom kod pojedinih infekcija.

Grupisanje relevantnih vrsta mikroorganizama prema osetljivosti na ciprofloksacin (za vrste bakterije *Streptococcus species* videti odeljak 4.4)

Uobičajeno osetljive vrste
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas spp.</i>

<p><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></p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</p>
<p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p>
<p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</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>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acne</i></p>
<p>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</p>
<p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Izuzetak su gore navedeni</p>

Drugi mikroorganizmi

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealiticum

Legenda:

* Klinička efikasnost je dokazana za osetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama

+ Stopa rezistencije $\geq 50\%$ jednoj ili više zemalja EU

(\$): Prirodna srednja osetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije

(1): Studije su sprovedene na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom spora *Bacillus anthracis*; u ovim studijama se pokazalo da antibiotici primenjeni rano nakon izlaganja omogućavaju da ne dođe do pojave bolesti, ako je terapija osmišljena tako da smanji broj spora u organizmu ispod infektivne doze. Preporučena primena kod ljudi se prvenstveno zasniva na *in vitro* dobijenim podacima o osetljivosti i eksperimentalnim podacima na životinjama zajedno sa ograničenim podacima koji se odnose na ljude.

Dvomesечna terapija kod odraslih oralnim ciprofloksacinom pri dozama od 500 mg dva puta dnevno, smatra se efikasnom u sprečavanju infekcije antraksom kod ljudi. Nadležni lekar treba da prati nacionalne i/ili međunarodne prihvaćene dokumente koji se odnose na lećenje antraksa.

(2): Meticilin-rezistentni *S.aureus* veoma često pokazuje istovremenu rezistenciju na fluorohinolone. Stepен rezistencije na meticilin je oko 20-50% među svim stafilokokama i obično je veći u bolničkim izolatima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intravenske infuzije ciprofloksacina, prosečne maksimalne koncentracije u serumu dostignute su na kraju infuzije. Farmakokinetika ciprofloksacina bila je linearna u rasponu doze do 400 mg, primenjene intravenski.

Poređenjem farmakokinetičkih parametara kod režima intravenskog doziranja od dva i tri puta dnevno, nije dokazano da dolazi do akumulacije leka ciprofloksacina i njegovih metabolita.

Intravenska infuzija 200 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta ili oralna primena 250 mg ciprofloksacina, obe primenjene na svakih 12 sati, proizvele su jednaku površinu ispod krive (PIK).

Intravenska infuzija od 400 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta na svakih 12 sati bila je jednaka oralnoj primeni doze od 500 mg na svakih 12 sati u pogledu površine ispod krive.

Intravenska doza od 400 mg koja je primenjivana tokom 60 minuta na svakih 12 sati, rezultirala je C_{max} sličnim onim uoćenim kod oralne primene doze od 750 mg.

Intravenska infuzija od 400 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta na svakih 8 sati bila je jednaka oralnoj primeni doze od 750 mg na svakih 12 sati u pogledu površine ispod krive.

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je slabo (20-30 %). Ciprofloksacin je prisutan u plazmi, uglavnom u nejonizovanom obliku i stanju ravnoteže ima veliki volumen distribucije od 2-3 L/kg telesne mase. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelna tečnost, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto za biopsiju), sinusi, inflamatorne lezije (tečnost iz plikova nakon ujeda španske mušice) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupna koncentracija prevazilazi dostignutu koncentraciju u plazmi.

Metabolizam

Detektovana su četiri metabolita koji su prisutni u niskoj koncentraciji i identifikovani kao: dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti pokazuju određenu *in vitro* antimikrobnu aktivnost, ali u nižem stepenu nego osnovno jedinjenje.

Poznato je da je ciprofloksacin umereni inhibitor CYP450 1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje u neizmenjenom obliku i to putem bubrega, a u manjoj meri putem fecesa.

Ekskrecija ciprofloksacina (% doze)		
	Intravenska primena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Metaboliti (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

Renalni klirens je između 180-300 mL/kg/h, a ukupni telesni klirens je između 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin podleže i glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega dolazi do povećanja poluvremena eliminacije ciprofloksacina i do 12 sati.

Nerenalni klirens ciprofloksacina javlja se uglavnom zbog trans-intestinalne sekrecije i metabolizma. Preko žuči se izluči 1% doze. Ciprofloksacin je prisutan u velikoj koncentraciji u žuči.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci za pedijatrijske pacijente su ograničeni.

U studiji sprovedenoj kod dece vrednosti C_{max} i PIK nisu bile zavisne od uzrasta (preko jedne godine starosti). Nije primećeno značajnije povećanje vrednosti C_{max} i PIK nakon višestrukih doza (10 mg/kg tri puta dnevno).

Kod desetoro dece sa teškom sepsom, nakon 1-satne intravenske infuzije od 10 mg/kg kod dece mlađe od godinu dana, vrednost C_{max} iznosila je 6,1 mg/L (opseg 4,6-8,3 mg/L) u poređenju sa C_{max} od 7,2 mg/L (opseg 4,7-11,8 mg/L) kod dece uzrasta između 1 i 5 godina. PIK vrednosti iznosile su 17,4 mg*h/L (opseg 11,8-32,0 mg*h/L) i 16,5 mg*h/L (opseg 11,0-23,8 mg*h/L) u odgovarajućim uzrasnim grupama.

Ove vrednosti se kreću u opsegu koji je zabeležen kod odraslih pri terapijskim dozama. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza grupe pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđeno srednje poluvreme eliminacije kod dece je približno 4-5 sati, a bioraspodivnost oralne suspenzije se kreće u opsegu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenom potencijalu i toksičnom efektu na reprodukciju, ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude.

Kao i jedan broj drugih hinolona, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim nivoima izlaganja. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slabo fotomutageno ili fototumorogeno dejstvo ciprofloksacina *in vitro* i u eksperimentima na životinjama. Ovo dejstvo je uporedivo sa dejstvom drugih inhibitora giraze.

Artikularna tolerancija:

Kao što je prijavljeno kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin uzrokuje oštećenje velikih zglobova kod nepotpuno razvijenih životinja. Step en oštećenja hrskavice varira i zavisi od uzrasta, vrste i doze primenjenog leka. Oštećenje se može redukovati smanjenjem opterećenja zglobova. Studije na zrelih životinjama (pacovi, psi) nisu pokazale oštećenje hrskavice. U studiji na mlađim psima, ciprofloksacin je nakon dve nedelje terapije, primenjen u terapijskim dozama, prouzrokovao ozbiljno oštećenje zglobova, koje je bilo prisutno i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glukoza, monohidrat;

Mlečna kiselina;

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onim lekovima koji su navedeni u odeljku 6.6. Ukoliko kompatibilnost sa drugim rastvorima/lekovima nije potvrđena, Ciprofloksacin rastvor za infuziju treba uvek primenjivati odvojeno. Lek ne primenjivati u slučaju da je došlo do vizuelne promene leka u vidu zamućenja, stvaranja taloga ili promene boje leka.

Inkompatibilnost se javlja kod svih rastvora za infuziju/lekova koji su fizički ili hemijski nestabilni pri pH vrednosti rastvora (npr. penicilini, rastvori heparina), naročito u kombinaciji sa rastvorima koji su prilagođeni alkalnim vrednostima pH (pH vrednost rastvora ciprofloksacina: 3,5-4,6).

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se otvaranje leka vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ciprofloksacin, rastvor za infuziju, 2mg/mL, 10 x 100 mL:

Unutrašnje pakovanje je kesica od polivinilhlorida (PVC) od 100 mL.

Intermedijerno pakovanje je aluminijska kesica (Al kesica) u kojoj se nalazi kesica od polivinilhlorida (PVC).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 kesica od 100 mL i Uputstvo za lek.

Ciprofloksacin, rastvor za infuziju, 2mg/mL, 10 x 200 mL:

Unutrašnje pakovanje je kesica od polivinilhlorida (PVC) od 200 mL.

Intermedijerno pakovanje je aluminijska kesica (Al kesica) u kojoj se nalazi kesica od polivinilhlorida (PVC).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 kesica od 200 mL i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor ciprofloksacina je kompatibilan sa Ringerovim rastvorom, rastvorom Ringer laktata, 5% i 10% rastvorom glukoze, i 5% i 10% rastvorom fruktoze.

Kada se rastvor ciprofloksacina meša sa kompatibilnim rastvorima za infuziju, sa mikrobiološke tačke gledišta i zbog fotosenzitivnosti, ovi rastvori se moraju upotrebiti odmah nakon mešanja.

Rastvor za infuziju je fotosenzitivan tako da unutrašnju kesu treba izvaditi iz spoljašnje kese neposredno pre upotrebe.

Rastvor je namenjen za jednokratnu primenu. Nakon prve primene ostatak rastvora baciti.

Upotrebiti lek samo ako je rastvor bistar i pakovanje neoštećeno.

Na niskim temperaturama može doći do formiranja taloga, koji se ponovo rastvara na sobnoj temperaturi (15°C - 25°C).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

QUATALIA D.O.O.
Reljina 4/3, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Ciprofloxacín, rastvor za infuziju, 2 mg/mL, 10 x 100 mL: 515-01-3760-12-001

Ciprofloxacín, rastvor za infuziju, 2 mg/mL, 10 x 200 mL: 515-01-3763-12-001

Broj poslednje obnove dozvole:

Ciprofloxacín, rastvor za infuziju, 2 mg/mL, 10 x 100 mL: 515-01-03142-18-002

Ciprofloxacín, rastvor za infuziju, 2 mg/mL, 10 x 200 mL: 515-01-03143-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.02.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2019.