

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Citeral[®], 250 mg, филм таблете

Citeral[®], 500 mg, филм таблете

ИНН: ciprofloxacin

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Citeral, 250 mg, филм таблете

Једна филм таблета садржи 250 mg ципрофлоксацина (у облику 291,5 mg ципрофлоксацин-хидрохлорида).

Citeral, 500 mg, филм таблете

Једна филм таблета садржи 500 mg ципрофлоксацина (у облику 583,0 mg ципрофлоксацин-хидрохлорида).

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Citeral, 250 mg, филм таблете

Дугуљасте, биконвексне, беле до бледо жућкасте филм таблете.

Citeral, 500 mg, филм таблете

Дугуљасте, биконвексне, беле до бледо жућкасте филм таблете са подеоном линијом на једној страни. Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Ципрофлоксацин је индикован за лечење следећих инфекција (видети одељке 4.4 и 5.1). Пре започињања терапије треба обратити посебну пажњу на доступне информације о резистенцији бактерија на ципрофлоксацин.

Одрасли

- Инфекције доњих делова респираторног тракта узроковане Грам-негативним бактеријама:
 - Егзацербација хроничне опструктивне болести плућа. У терапији егзацербације хроничне опструктивне болести плућа, ципрофлоксацин треба примењивати искључиво када се примена других антибактеријских лекова, који се уобичајено препоручују за терапију ових инфекција, сматра неадекватном,
 - Бронхопулмонална инфекција (код оболелих од цистичне фиброзе или код бронхијектазија),
 - Пнеумонија.
- Хронични супуративни *otitis media*,
- Акутна егзацербација хроничног синуситиса, посебно ако је узрокована Грам-негативним бактеријама,

- Инфекције уринарног тракта:
 - Некомпликовани акутни циститис. Код некомпликованог акутног циститиса, ципрофлоксацин треба примењивати само када се примена других антибактеријских лекова, који се уобичајено препоручују за терапију ових инфекција, сматра неадекватном,
 - Акутни пијелонефритис,
 - Компликоване инфекције уринарног тракта,
 - Бактеријски простатитис.
- Инфекције гениталног тракта:
 - Гонококни уретритис и цервицитис, узрокован осетљивим сојем бактерије *Neisseria gonorrhoeae*,
 - Епидидимо-орхитис укључујући и инфекцију осетљивим сојем бактерије *Neisseria gonorrhoeae*,
 - Пелвична инфламаторна болест укључујући и инфекцију осетљивим сојем бактерије *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекције гастроинтестиналног тракта (нпр. путничка дијареја),
- Интраабдоминалне инфекције,
- Инфекције коже и меких ткива узроковане Грам-негативним бактеријама,
- Малигни *otitis externa*,
- Инфекције костију и зглобова,
- Профилакса инвазивних инфекција изазваних бактеријом *Neisseria meningitidis*.
- Инхалациони антракс (профилакса након излагања узрочнику и терапија).

Ципрофлоксацин може да се примењује у терапији пацијената са неутропенијом који имају грозницу-повишену телесну температуру, за коју се сумња да је последица бактеријске инфекције.

Педијатријска популација

- Бронхопулмоналне инфекције узроковане бактеријом *Pseudomonas aeruginosa* код пацијената са цистичном фиброзом,
- Компликоване инфекције уринарног тракта и акутни пијелонефритис,
- Инхалациони антракс (профилакса након излагања узрочнику и терапија).

Ципрофлоксацин се такође може примењивати у терапији тешких облика инфекција код деце и адолесцената, када се процени да је то неопходно.

Терапију треба да започне лекар који има искуство у лечењу пацијената са цистичном фиброзом и/или у лечењу тешких облика инфекције код деце и адолесцената (видети одељке 4.4 и 5.1).

Треба узети у обзир и званичне водиче за адекватну употребу антибиотика.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Дозирање зависи од индикације, тежине и места инфекције, осетљивости узрочника на ципрофлоксацин, бубрежне функције пацијента, а код деце и адолесцената и од телесне масе.

Трајање терапије зависи од тежине инфекције, као и клиничког и бактериолошког тока болести.

Терапија неких инфекција узрокованих одређеним бактеријама (нпр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*) може захтевати примену већих доза ципрофлоксацина и истовремену примену других одговарајућих антибиотика.

Терапија неких инфекција (нпр. пелвична инфламаторна болест, интраабдоминалне инфекције, инфекције код пацијената са неутропенијом, инфекције костију и зглобова) може захтевати истовремену примену других одговарајућих антибактеријских лекова, у зависности од узрочника.

Одрасли:

Индикације		Дневна доза (у mg)	Укупно трајање терапије (потенцијално укључујући иницијалну парентералну терапију ципрофлоксацином)
Инфекције доњих делова респираторног тракта		500 mg-750 mg два пута дневно	7 до 14 дана
Инфекције горњих делова респираторног тракта	Акутна егзацербација хроничног синуситиса	500 mg-750 mg два пута дневно	7 до 14 дана
	Хронични супуративни <i>otitis media</i>	500 mg-750 mg два пута дневно	7 до 14 дана
	Малигни <i>otitis externa</i>	750 mg два пута дневно	28 дана до 3 месеца
Инфекције уринарног тракта (видети одељак 4.4)	Неkomplиковани акутни циститис	250 mg - 500 mg два пута дневно	3 дана
		Жене у пременопаузи, могу узимати појединачну дозу од 500 mg	
	Компликовани циститис, акутни пијелонефритис	500 mg два пута дневно	7 дана
	Компликовани пијелонефритис	500 mg-750 mg два пута дневно	Најмање 10 дана; може бити продужено и на период дужи од 21 дан у неким специфичним стањима (као што је апсцес)
	Бактеријски простатитис	500 mg - 750 mg два пута дневно	2 до 4 недеље (акутни) до 4 до 6 недеља (хронични)
Инфекције гениталног тракта	Гонококни уретритис и цервицитис узроковани осетљивим сојем бактерије <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg као појединачна доза	1 дан (појединачна доза)
	Епидидимо-орхитис и пелвична инфламаторна болест, укључујући инфекцију	500 mg - 750 mg два пута дневно	Најмање 14 дана

	осетљивим сојем бактерије <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
Инфекције гастро-интестиналног тракта и интра-абдоминалне инфекције	Дијареја узрокована патогеним бактеријама, укључујући <i>Shigella</i> spp. (осим бактерије <i>Shigella dysenteriae</i> тип I) и емпиријска терапија тешких облика путничке дијареје	500 mg два пута дневно	1 дан
	Дијареја узрокована бактеријом <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пута дневно	5 дана
	Дијареја узрокована бактеријом <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пута дневно	3 дана
	Тифоидна грозница	500 mg два пута дневно	7 дана
	Интраабдоминалне инфекције узроковане Грам-негативним бактеријама	500 mg - 750 mg два пута дневно	5 до 14 дана
Инфекције коже и меких ткива узроковане Грам-негативним бактеријама		500 mg - 750 mg два пута дневно	7 до 14 дана
Инфекције костију и зглобова		500 mg - 750 mg два пута дневно	Максимално 3 месеца
Пацијенти са неутропенијом који имају грозницу-повишену телесну температуру за коју се сумња да је узрокована бактеријском инфекцијом. Ципрофлоксацин истовремено треба применити са још неким антибиотиком у складу са званичним водичем.		500 mg - 750 mg два пута дневно	Терапију треба продужити током целог периода док постоји неутропенија
Профилактика инвазивних инфекција изазваних бактеријом <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg као појединачна доза	1 дан (појединачна доза)
Инхалациони антракс - профилактика након излагања узрочнику и терапија, код пацијената које могу да приме терапију оралним путем, када је клинички оправдано. Терапију је потребно започети што је пре могуће након суспектног или потврђеног излагања патогену.		500 mg два пута дневно	60 дана од потврде излагања бактерији <i>Bacillus anthracis</i>

Педијатријска популација

Индикације	Дневна доза (у mg)	Укупно трајање терапије (потенцијално укључујући иницијалну
------------	--------------------	---

		парентералну терапију ципрофлоксацином)
Цистична фиброза	20 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 750 mg по дози	10 до 14 дана
Компликоване инфекције уринарног тракта и акутни пијелонефритис	10 mg/kg телесне масе два пута дневно до 20 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 750 mg по дози	10 до 21 дан
Инхалациони антракс - профилакса након излагања узрочнику и терапија, код пацијената које могу да приме терапију оралним путем, када је клинички оправдано. Терапију је потребно започети што је пре могуће након суспектног или потврђеног излагања патогену.	10 mg/kg телесне масе два пута дневно до 15 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 500 mg по дози	60 дана од потврде излагања бактерији <i>Bacillus anthracis</i>
Остале тешке инфекције	20 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 750 mg по дози	У зависности од типа инфекције

Старији пацијенти

Приликом одређивања дозе код старијих пацијената треба узети у обзир тежину инфекције и клиренс креатинина пацијента.

Пацијенти са оштећењем функције бубрега и јетре

Препоручене почетне дозе и дозе одржавања код пацијената са оштећењем функције бубрега су дате у табели:

Клиренс креатинина [mL/min/1,73 m ²]	Концентрација креатинина у серуму [mikromol/L]	Орална доза [mg]
> 60	< 124	Видети уобичајено дозирање
30-60	124 до 168	250-500 mg на сваких 12 сати
< 30	> 169	250-500 mg на свака 24 сата
Пацијенти на хемодијализи	> 169	250-500 mg на свака 24 сата (након дијализе)
Пацијенти на перитонеалној дијализи	> 169	250-500 mg на свака 24 сата

Код пацијената са оштећењем функције јетре није потребно прилагођавање дозе.

Дозирање код деце са оштећењем функције бубрега и/или оштећењем функције јетре није утврђено.

Начин примене

Лек Cital, филм таблете се примењује орално.

Филм таблете треба прогутати целе, са мало течности, без жвакања. Могу се узимати независно од obroka.

Уколико се узимају на празан стомак, долази до брже ресорпције активне супстанце.

Ципрофлоксацин таблете се могу узимати током оброка који садрже млечне производе или напитке обogaћене минералима. Ипак, таблете ципрофлоксацина се не смеју узимати истовремено са млечним производима (нпр. млеко, јогурт) или воћним соковима обogaћеним минералима (нпр. сок од наранџе обogaћен калцијумом) када се ови производи или пића узимају сами ван оброка. На основу тога, таблете ципрофлоксацина треба узимати или 1-2 сата пре или најмање 4 сата након конзумирања млечних производа или пића обogaћених минералима када се ови производи и пића узимају сами ван оброка, као што се препоручује за лекове који садрже калцијум (видети одељак 4.5, део “Храна и дијететски производи”).

У тешким случајевима или уколико пацијент није у стању да узима таблете оралним путем (нпр. пацијенти на ентералној исхрани), препоручује се да се терапија започне интравенском применом ципрофлоксацина, док се не омогући прелазак на оралну употребу терапије.

Таблете ципрофлоксацина не смеју да се ломе и зато нису погодне за лечење одраслих и педијатријских пацијената који не могу да прогутају таблете. Код пацијената са потешкоћама у гутању, као и код деце, може се применити други фармацеутски облик (суспензија ципрофлоксацина).

Уколико се пропусти доза, треба је узети у било које време, али не касније од 6 сати пре следеће планиране дозе.

Ако је до следеће дозе остало мање од 6 сати, пропуштену дозу не треба узимати и терапију треба наставити како је прописано са следећом планираном дозом. Двоструке дозе се не смеју узимати да би се надокнадила пропуштена доза.

4.3. Контраиндикације

- Преосетљивост на ципрофлоксацин или на друге хинолонске антибиотике или на било коју од помоћних супстанци, наведених у одељку 6.1.
- Истовремена употреба ципрофлоксацина и тизанидина (видети одељак 4.5).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Употребу ципрофлоксацина треба избегавати код пацијената код којих су се раније јавила озбиљна нежељена дејства приликом примене лекова који садрже хинолоне или флуорохинолоне (видети одељак 4.8). Лечење тих пацијената ципрофлоксацином сме се започети само ако нема других терапијских могућности, као и након пажљиве процене односа корист/ризик (видети такође одељак 4.3).

Тешке инфекције и мешовите инфекције изазване Грам-позитивним и анаеробним патогенима

Монотерапија ципрофлоксацином није погодна у терапији тешких инфекција и инфекција проузрокованих Грам-позитивним или анаеробним патогенима. Код оваквих инфекција уз ципрофлоксацин се морају применити и други одговарајући антибактеријски производи.

Стрептококне инфекције (укључујући *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин се не препоручује у терапији стрептококних инфекција због неефикасности.

Инфекције гениталног тракта

Гонококни уретритис, цервицитис, епидидимо-орхитис и пелвична инфламаторна болест могу бити проузроковани флуорохинолон-резистентним сојевима *Neisseria gonorrhoeae*.

Ципрофлоксацин се може користити у терапији гонококног уретритиса и цервицитиса само уколико се може искључити ципрофлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.

За епидидимо-орхитис и пелвичну инфламаторну болест, ципрофлоксацин треба применити емпиријски једино у комбинацији са другим одговарајућим антибактеријским лековима (нпр. цефалоспорини), изузев ако се може искључити инфекција ципрофлоксацин-резистентном *Neisseria gonorrhoeae*. Уколико се клиничко побољшање не постигне након 3 дана терапије, потребно је размотрити друге терапијске могућности.

Инфекције уринарног тракта

Резистенција на флуорохинолоне коју показује бактерија *Escherichia coli*, најчешћег патогена укљученог у инфекције уринарног тракта, варира. Пре прописивања је потребно размотрити локалну преваленцу резистенције *Escherichia coli* на флуорохинолоне. Очекује се да ће појединачна доза ципрофлоксацина која се може применити код некомплицованог циститиса код жена у пременопаузи бити повезана са нижом ефикасношћу од дужег третмана. Ово је потребно узети у обзир и због пораста резистенције *Escherichia coli* на хинолоне.

Интра-абдоминалне инфекције

Подаци о ефикасности ципрофлоксацина у терапији пост-хируршких интраабдоминалних инфекција су ограничени.

Путничка дијареја

Приликом избора ципрофлоксацина треба имати у виду информације о резистентности патогених сојева у земљама које су посећене.

Инфекције костију и зглобова

Ципрофлоксацин треба користити у комбинацији са другим антибактеријским производима, у зависности од резултата микробиолошких налаза.

Инхалациони антракс

Употреба код људи је заснована на *in-vitro* суспектибилним подацима и на експерименталним подацима на животињама, уз ограничене податке на људима. Лекари треба да се руководе националним и/или интернационално прихваћеним документима у погледу терапије антракса.

Деца и адолесценти

Примена ципрофлоксацина код деце и адолесцената треба да буде заснована на доступним званичним водичима. Терапију ципрофлоксацином треба започети под контролом лекара који има искуства у терапији цистичне фиброзе и/или тешких инфекција код деце и адолесцената.

Испитивања су показала да примена ципрофлоксацина може проузроковати артропатију у зглобовима оптерећених телесном масом код животиња у развоју. Изведена је рандомизована, двоструко слепа студија која је пратила употребу ципрофлоксацина код деце (ципрофлоксацин: n=335, просечни узраст = 6,3; контролна група: n=349, просечни узраст= 6,2; распон година од 1 до 17 година). Резултати су показали инциденцу суспектне артропатије проузроковане леком (закључено на основу клиничких знакова и симптома везаних за поремећај зглобова) до 42-ог дана од 7,2% и 4,6%. Инциденца суспектне леком-проузроковане артропатије након 1-годишњег праћења била је 9,0% и 5,7% респективно. Повећање суспектне леком проузроковане артропатије током времена није било статистички значајно између ове две групе. Лечење ципрофлоксацином треба започети само након пажљиве процене односа користи/ризика, због могућих нежељених реакција повезаних са зглобовима и/или околним ткивима (видети одељак 4.8).

Бронхо-пулмонарна инфекција код пацијената са цистичном фиброзом

Клиничка испитивања су рађена код деце и адолесцената узраста од 5 до 17 година. Искуства примене ципрофлоксацина код деце узраста између 1 и 5 година су ограничена.

Компликована инфекција уринарног тракта и акутни пијелонефритис

Ципрофлоксацин се може користити у терапији инфекција уринарног тракта уколико се друга терапија не може користити, а треба да је базирана на микробиолошким налазима.

Клиничка испитивања су спровођена код деце и адолесцената узраста од 1 до 17 година.

Други специфични тешки облици инфекција

Ципрофлоксацин се може користити у терапији других тешких инфекција након пажљиве процене односа корист-ризик када се друга терапија не може користити или након неуспеха конвенционалне терапије, ако је у сагласности са званичним терапијским водичима и након микробиолошке потврде.

Употреба ципрофлоксацина за специфичне тешке инфекције, које нису горе поменуте, није проучавана у клиничким студијама, а клиничко искуство је ограничено. Због тога је потребна обазривост када се користи у овим случајевима.

Преосетљивост

Преосетљивост и алергијске реакције, укључујући анафилактичке и анафилактичне реакције, могу настати након примене једне дозе (видети одељак 4.8) и могу бити животно-угрожавајуће. Уколико настану овакве реакције, треба прекинути терапију ципрофлоксацином и применити адекватан медицински третман.

Дуготрајна, онеспособљавајућа и потенцијално иреверзибилна озбиљна нежељена дејства

Пријављени су врло ретки случајеви дуготрајних (које трају месецима или годинама), онеспособљавајућих и потенцијално иреверзибилних озбиљних нежељених дејстава која захватају различите органске системе, а понекад и више њих (поремећаји мишићно-коштаног система, поремећаји нервног система, психијатријски поремећаји и поремећаји чула) код пацијената који су примали хинолоне и флуорохинолоне независно од њихове старости и претходно присутних фактора ризика. Код првих знакова или симптома било ког озбиљног нежељеног дејства примену ципрофлоксацина треба одмах прекинути, а пацијентима саветовати да се обрате за савет лекару који им је прописао лек.

Тендинитис и руптура тетива

Генерално, ципрофлоксацин не би требало користити код пацијената који су раније имали поремећај/обољење тетива повезано са лечењем хинолонима. Међутим, у веома ретким случајевима, након микробиолошке потврде узрочника и процене односа користи и ризика, ципрофлоксацин се може прописати овим пацијентима за лечење тежих облика инфекција, посебно у случају неуспеха стандардне терапије или бактеријске резистенције, када микробиолошки подаци оправдавају употребу ципрофлоксацина.

Тендинитис и руптура тетиве (посебно, али не и искључиво Ахилове), понекад и билатерални, могу се јавити већ у првих 48 сати терапије хинолонима и флуорохинолонима а пријављено је да се јављају чак и до неколико месеци након завршетка терапије ципрофлоксацином. Ризик од настанка тендинитиса и руптуре тетиве повећан је код старијих пацијената са оштећењем бубрега, пацијената са трансплантираним чврстим органима и код пацијената који су истовремено на терапији кортикостероидима. Због тога треба избегавати истовремену примену кортикостероида. Код првог знака тендинитиса (нпр. болно отицање, инфламација) треба прекинути лечење ципрофлоксацином и размотрити алтернативну терапију. Захваћени екстремитет треба третирати на одговарајући начин (нпр. имобилизација). Кортикостероиде не треба узимати у случају појаве знакова тендинопатије.

Пацијенти са мијастенијом гравис

Ципрофлоксацин се са опрезом користи код пацијената са мијастенијом гравис, јер може доћи до погоршања симптома (видети одељак 4.8).

Анеуризма и дисекција аорте и регургитација/инкомпетенца срчаних залистака

Епидемиолошке студије су забележиле повећање ризика анеуризме и дисекције аорте, посебно код старијих пацијената, као и регургитације аорте и митралних залистака након примене флуорохинолона.

Случајеви анеуризме и дисекције аорте, понекад искомпликоване руптуром (укључујући смртоносне), регургитације/инкомпетенце срчаних залистака пријављени су код пацијената који примају флуорохинолоне (видети одељак 4.8).

Дакле, флуорохинолоне треба узимати након пажљиве процене користи и ризика, као и након узимања у обзир других могућности за терапију код пацијената са породичном историјом анеуризми или конгениталним обољењима срчаних залистака, или код пацијената са дијагнозом већ постојеће анеуризме аорте и/или дисекцијом срчаних залистака или у присуству других фактора ризика или предиспонирајућих стања:

- анеуризма и дисекција аорте, као и регургитација/инкомпетенца срчаних залистака (поремећаји везивног ткива као што су *Marfan* синдром или *Ehlers-Danlos*-ов синдром, *Turner*-ов синдром, *Behçet*-ово обољење, хипертензија, реуматоидни артритис) или додатно
- анеуризма и дисекција аорте (васкуларни поремећаји као што су *Takayasu*-ов артритис или артеритис циновских ћелија или позната атеросклероза или *Sjögren*-ов синдром) или додатно
- регургитација /инкомпетенца срчаних залистака (инфективни ендокардитис).

Ризик од анеуризме и дисекције аорте и њихове руптуре може бити повећан код пацијената код којих се истовремено примењују системски кортикостероиди.

У случају изненадног абдоминалног, бола у грудима или леђима, пацијенте је потребно саветовати да се одмах јаве и потраже савет лекара у хитној помоћи.

Пацијенте је потребно саветовати да одмах потраже медицинску помоћ у случају акутног поремећаја дисања, при појави срчаних палпитација или развоју едема абдомена или доњих делова екстремитета.

Поремећаји вида

Ако дође до погоршања вида или било каквих промена на очима, одмах би требало консултовати офталмолога.

Фотосензибилност

Ципрофлоксацин може изазвати фотосензитивне реакције. Пацијентима треба саветовати да избегавају излагање директној сунчевој светлости или UV радијацију током терапије ципрофлоксацином (видети одељак 4.8).

Конвулзије

Ципрофлоксацин као и други хинолони може бити окидач за настанак конвулзија или може смањити праг за настанак конвулзија. Забележени су случајеви статус епилептикуса. Ципрофлоксацин се користи са опрезом код пацијената са поремећајима ЦНС-а који могу бити предиспозиција за настанак конвулзија. У случају појаве конвулзија, терапију ципрофлоксацином треба прекинути (видети одељак 4.8).

Периферна неуропатија

Пријављени су случајеви сензорне или сензо-моторне полинеуропатије која узрокује парестезију, хипоестезију, дизестезију или слабост мишића код пацијената који су на терапији хинолонима и флуорохинолонима. Пацијенте који су на терапији ципрофлоксацином треба саветовати да пре наставка лечења обавесте свог лекара ако се јаве симптоми неуропатије као што су бол, осећај жарења, боцкање, утрнулост и/или слабост како би се спречио развој потенцијално иреверзибилног стања (видети одељак 4.8).

Психијатријске реакције

Могу се појавити психијатријске реакције, чак и након прве примене ципрофлоксацина. У ретким случајевима, депресија или психоза могу прогредирати до суицидалних идеја/мисли, које могу кулминирати до покушаја самоубиства или самоубиства. У ситуацијама када дође до психијатријских поремећаја уколико се јаве депресија, психотичне реакције, мисли или понашање повезано са суицидом, треба прекинути терапију ципрофлоксацином.

Кардиолошки поремећаји

Потребан је опрез када се примењују флуорохинолони, укључујући и ципрофлоксацин, код пацијената са познатим факторима ризика за пролонгацију QT интервала као што су:

- конгенитално продужен QT интервал,
- истовремена употреба лекова за које се зна да продужавају QT интервал (нпр. антиаритмици класе IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди и антипсихотици),
- неконтролисан дисбаланс електролита (нпр. хипокалемија, хипомагнезмија),
- срчана обољења (нпр. срчана инсуфицијенција, инфаркт миокарда, брадикардија),

Старији пацијенти и особе женског пола могу бити више осетљиви на QT-продужавање изазвану лековима. Због тога је потребан опрез код употребе флуорохинолона, укључујући и ципрофлоксацин, код ових група пацијената (видети одељке 4.2 - *старији пацијенти*, 4.5, 4.8 и 4.9).

Дисгликемија

Као и приликом примене других хинолона, може доћи до промене концентрације глукозе у крви, укључујући хипогликемију и хипергликемију (видети одељак 4.8), обично код старијих пацијената са дијабетесом који су на истовременој терапији оралним антидијабетиком (нпр. глибенкламид) или инсулином. Пријављени су случајеви хипогликемијске коме. Код пацијената са дијабетесом препоручује се пажљиво праћење концентрације глукозе у крви.

Гастроинтестинални систем

Појава тешке и упорне дијареје током или након завршетка терапије (неколико недеља после завршетка терапије) може указати на колитис проузрокован антибиотиком (животно-угрожавајући са могућим смртним исходом), који захтева хитну терапију (видети одељак 4.8). У овим случајевима потребно је одмах прекинути терапију ципрофлоксацином и применити одговарајућу терапију.

Антиперисталтици су контраиндиковани у овом случају.

Ренални и уринарни систем

Забележана је кристалурија повезана са применом ципрофлоксацина (видети одељак 4.8). Пацијенти који примају ципрофлоксацин треба да буду добро хидрирани, уз избегавање ексцесивне алкализације урина.

Оштећење функције бубрега

С обзиром да се ципрофлоксацин у великој мери излучује непромењен путем бубрега, потребно је прилагођавање дозе код пацијената са оштећеном функцијом бубрега, као што је објашњено у одељку 4.2, да би се избегла повећана појава нежељених дејстава због акумулације ципрофлоксацина.

Хепатобилијарни систем

Забележени су случајеви некрозе јетре и животно-угрожавајуће инсуфицијенције јетре (видети одељак 4.8). У случају појаве знакова и симптома обољења јетре (као што су анорексија, жутица, тамна пребојеност мокраће, пруритус и бол у абдомену), терапију треба прекинути.

Дефицијенција глукозо-6-фосфат дехидрогеназе

Забележене су хемолитичке реакције код пацијената са дефицијенцијом глукозо-6-фосфат дехидрогеназе који су користили ципрофлоксацин. Код ових пацијената треба избегавати примену ципрофлоксацина изузев уколико корист превазилази ризик примене. У том случају потребно је пратити потенцијалну појаву хемолитичке реакције.

Резистенција

Током или након терапије ципрофлоксацином могу се изоловати бактерије резистентне на ципрофлоксацин, са или без клинички видљивих знакова суперинфекције. Постоји посебан ризик за изолацију ципрофлоксацин резистентних бактерија током продужене терапије и приликом терапије нозокомијалних инфекција (болничке; изазване болничким сојевима) и/или инфекција проузрокованих врстама *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и тако може повећати концентрације у серуму истовремено примењених супстанци које се метаболишу помоћу тог ензима (нпр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин).

Истовремена примена ципрофлоксацина и тизанидина је контраиндикована. Потребно је пажљиво праћење клиничких знакова предозирања код пацијената који узимају ове лекове упоредо са ципрофлоксацином, и контролисање концентрација у серуму посебно теофилина, може да буде неопходно (видети одељак 4.5). Истовремена примена ципрофлоксацина и тиазида је контраиндикована.

Метотрексат

Истовремена примена ципрофлоксацина и метотрексата се не препоручује (видети одељак 4.5).

Интеракције са лабораториским тестовима

In-vitro активност ципрофлоксацина на *Mycobacterium tuberculosis* може дати лажно негативне резултате бактериолошког теста у узорцима прикупљеним од пацијената који у том моменту узимају ципрофлоксацин.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Ефекти других лекова на ципрофлоксацин:

Лекови за које се зна да продужавају QT интервал

Као и други флуорохинолони, ципрофлоксацин треба са опрезом примењивати код пацијената који примају лекове за које се зна да продужују QT интервал (нпр. Класе IA и III антиаритмика, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видети одељак 4.4).

Формирање хелатних комплекса

Истовремена орална употреба ципрофлоксацина и лекова и суплемената минерала који садрже мултивалентне катјоне (нпр. калцијум, магнезијум, алуминијум, гвожђе), полимера који везују фосфате (нпр. севеламер или лантанум карбонат), сукралфата или антацида, као и лекова са високим пуферским капацитетом (нпр. диданозин таблете) који садрже магнезијум, алуминијум, или калцијум, смањују ресорпцију ципрофлоксацина. Из тих разлога ципрофлоксацин треба узимати или 1-2 сата пре или најмање 4 сата након узимања ових лекова. Ово ограничење се не односи на примену антацида који спадају у класу блокатора H₂ рецептора.

Храна и млечни производи

Нормална дијета која садржи мале количине калцијума не утиче значајно на ресорпцију ципрофлоксацина.

Међутим, ципрофлоксацин који се даје истовремено са млечним производима или пићима обогаћеним минералима (нпр. млеко, јогурт, сок од поморанце обогаћен калцијумом) када се ови производи или пића узимају сами ван оброка, могу смањити ресорпцију ципрофлоксацина.

Због тога треба избегавати истовремену примену млечних производа или пића обогаћених минералима који се узимају сами ван оброка, са таблетама ципрофлоксацина. Међутим, таблете ципрофлоксацина се могу узети или 1-2 сата пре или најмање 4 сата после узимања млечних производа или пића обогаћених минералима када се ови производи и пића узимају сами ван оброка, као што се препоручује за лекове који садрже калцијум (видети одељак 4.2). Видети такође одељак “Формирање хелатних комплекса”.

Пробенецид

Упоредна примена са пробенецидом смањује бубрежни клиренс ципрофлоксацина, што доводи до повећања концентрација ципрофлоксацина у серуму.

Метоклопрамид

Метоклопрамид убрзава ресорпцију ципрофлоксацина примењеног оралним путем што доводи до краћег времена за достизање максималних концентрација у плазми. Нису запажени ефекти на биорасположивост ципрофлоксацина.

Омепразол

Истовремена примена ципрофлоксацина и лекова који садрже омепразол доводи до благог смањења вредности C_{max} и ПИК-а ципрофлоксацина.

Дејство ципрофлоксацина на друге лекове:

Тизанидин

Тизанидин се не сме узимати истовремено са ципрофлоксацином (видети одељак 4.3). У клиничкој студији на здравим испитаницима, постојала је повећана концентрација тизанидина у серуму (седмоструко повећање вредности $C_{\max}$, распон: 4-21 пута; десетоструко повећање површине испод криве, распон: 6-24 пута) када је примењиван истовремено са ципрофлоксацином. Повећане вредности концентрације тизанидина у серуму могу потенцирати хипотензивне и седативне ефекте.

Метотрексат

Истовремена примена ципрофлоксацина може да инхибира бубрежни тубуларни транспорт метотрексата, и потенцијално да доведе до повећања концентрација метотрексата у плазми. Ово може да повећа ризик од токсичних реакција изазваних метотрексатом. Истовремена употреба метотрексата и ципрофлоксацина се не препоручује (видети одељак 4.4).

Теофилин

Истовремена примена ципрофлоксацина и теофилина може довести до повећања концентрације теофилина у серуму.

Ово може довести до нежељених дејстава узрокованих узимањем теофилина која у ретким случајевима могу бити животну угрожавајући или са смртним исходом. Током периода истовремене примене, потребно је праћење концентрације теофилина у серуму и по потреби смањивање дозе теофилина (видети одељак 4.4).

Други деривати ксантина

Истовремена примена ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифилина (окспентифилина), доводи до повећања концентрације ових ксантинских деривата у серуму.

Фенитоин

Истовремена примена ципрофлоксацина и фенитоина може довести до повећања или редукције концентрације фенитоина у серуму, због тога се препоручује праћење концентрација у серуму.

Циклоспорин

Пролазно повећање концентрације креатинина у серуму је забележено када се истовремено примењује ципрофлоксацин и лекови који садрже циклоспорин. Због тога је потребно два пута недељно контролисати концентрацију креатинина у серуму код ових пацијената.

Орални антикоагуланси (антагонисти витамина К)

Ципрофлоксацин може потенцирати антикоагулантне ефекте антагониста витамина К. Забележени су бројни случајеви појачане антикоагулантне активности код пацијената на антибиотској терапији, укључујући и флуорохинолоне. Ризик може да варира у зависности од врсте инфекције, година и општег стања пацијента, тако да је процена утицаја флуорохинолона на повећање параметара INR-а (engl. *international normalised ratio*) тешко проценити. Препоручује се периодично праћење INR-а током и кратко након истовремене примене ципрофлоксацина и оралних антикоагулантних производа (антагониста витамина К, као што су варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

У клиничким испитивањима показано је да истовремена употреба дулоксетина и снажних инхибитора CYP450 1A2 изоензима као што је флувоксамин, може довести до повећања вредности ПИК-а и $C_{\max}$ дулоксетина. Иако нема доступних података о могућим интеракцијама са ципрофлоксацином, могу се очекивати слични ефекти при истовременој употреби (видети одељак 4.4).

Ропинирол

Клиничка студија је показала да истовремена употреба ропинирола и ципрофлоксацина (умереног инхибитора CYP450 1A2 изоензима) доводи до повећања вредности $C_{\max}$ ропинирола за 60% и вредности ПИК-а за 84%. Због тога се препоручује праћење дозно-зависних нежељених дејстава и

адекватно прилагођавање дозе ропинирола ако је потребно, током и непосредно након истовремене примене са ципрофлоксацином (видети одељак 4.4).

Лидокаин

Код здравих испитаника је показано да истовремена примена лекова који садрже лидокаин и ципрофлоксацина, умереног инхибитора CYP450 1A2 изоензима, смањује клиренс интравенски примењеног лидокаина за 22%.

Иако се терапија лидокаином добро подноси од стране пацијената, приликом истовремене примене може доћи до интеракције и појаве потенцијалних нежељених дејстава.

Клозапин

Након истовремене примене 250 mg ципрофлоксацина и клозапина током 7 дана, концентрација клозапина и N-десметилклозапина у серуму су биле повећане за 29% односно 31%. Саветује се клиничко праћење и адекватно прилагођавање дозе клозапина током и непосредно након истовремене примене са ципрофлоксацином (видети одељак 4.4).

Силденафил

Вредности C_{max} и ПИК силденафила су биле повећане приближно два пута код здравих испитаника након оралне примене дозе од 50 mg дате истовремено са 500 mg ципрофлоксацина. Због тога је потребан опрез када се ципрофлоксацин прописује истовремено са силденафилом, узимајући у обзир корист и ризике терапије.

Агомелатин

У клиничким студијама, показано је да флувоксамин, као снажан инхибитор CYP450 1A2 изоензима, значајно инхибира метаболизам агомелатина што доводи до шездесетоструког повећања изложености агомелатину. Иако не постоје доступни клинички подаци за могућу интеракцију са ципрофлоксацином, умереним инхибитором CYP450 1A2, слични ефекти се могу очекивати при истовременој примени (видети „Цитохром P450”, у одељку 4.4 Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека).

Золпидем

Истовремена примена ципрофлоксацина може повећати концентрацију золпидема у крви. Није препоручљива истовремена употреба.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Доступни подаци о примени ципрофлоксацина код трудница нису показали малформације или фето/неонаталну токсичност. Студије на животињама нису показале директне или индиректне штетне ефекте на репродуктивну токсичност.

Код младунаца и пренаталних животиња изложених хинолонима, забележени су ефекти на незрелу хрскавицу, тако да се не може искључити штетни ефекат овог лека на зглобну хрскавицу код јединки код којих није завршен развој као и штетан ефекат на зглобну хрскавицу код незрелог људског организма/фетуса (видети одељак 5.3).

Као мера опреза, потребно је да се избегава употреба ципрофлоксацина током трудноће.

Дојење

Ципрофлоксацин се излучује у мајчино млеко. Због потенцијалног ризика од оштећења зглобова, ципрофлоксацин не треба користити током дојења.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Услед својих неуролошких ефеката, ципрофлоксацин може утицати на брзину реаговања, па може смањити способност управљања возилима и руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

Најчешће пријављивана нежељена дејства су наузеја и дијареја. Учесталост нежељених дејстава је приказана у табели у наставку (подаци се односе на оралну и интравенску примену ципрофлоксацина).

Класа система органа	Често ≥1/100 до <1/10	Повремено ≥1/1000 до <1/100	Ретко ≥1/10000 до <1/1000	Веома ретко <1/10000	Непознато не може се проценити на основу доступних података
Инфекције и инфестације		Суперинфекција гљивицама			
Поремећаји крви и лимфног система		Еозинофилија	Леукопенија Анемија Неутропенија Леукоцитоза Тромбоцитопенија Тромбоцитемија	Хемолитичка анемија Агранулоцитоза Панцитопенија (животно угрожавајућа) Депресија коштане сржи (животно угрожавајућа)	
Поремећаји имунског система			Алергијска реакција Алергијски едем/ангиоедем	Анафилактичка реакција Анафилактички шок (животно угрожавајући) (видети одељак 4.4) Реакције слична серумској болести	
Ендокрини поремећаји					Синдром неодговарајућег лучења антидиуретског хормона (SIADH)
Поремећаји метаболизма и исхране		Смањен апетит	Хипергликемија Хипогликемија (видети одељак 4.4)		Хипогликемијска кома (видети одељак 4.4)
Психијатријски поремећаји *		Психомоторна хиперактивност/агитираност	Конфузија и дезоријентација Анксиозна реакција Неуобичајени снови, Депресија (која потенцијално може да кулминира до суицидалних идеја/ мисли или	Психотична реакција (која потенцијално може да кулминира до суицидалних идеја/ мисли или покушаја самоубиства и суицида) (видети одељак 4.4)	Манија укључујући хипоманију

			покушаја самоубиства и суицида) (видети одељак 4.4) Халуцинације		
Поремећаји нервног система*		Главобоља Вртоглавица Поремећаји спавања Поремећај чула укуса	Парестезија и дизестезија Хипоестезија Тремор Конвулзије (укључујући <i>status epilepticus</i>) (видети одељак 4.4) Вертиго	Мигрена Поремећај координације Поремећај хода Поремећај олфакторног нерва Интракранијална хипертензија и <i>pseudotumor cerebri</i>	Периферна неуропатија и полинеуропатија (видети одељак 4.4)
Поремећаји ока*			Поремећаји вида (нпр. диплопија)	Поремећај перцепције боја	
Поремећаји уха и лабиринта*			Тинитус губитак слуха/оштећење слуха		
Кардиолошки Поремећаји **			Тахикардија		Вентрикуларна аритмија, „ <i>torsades de pointes</i> ” (*забележени превасходно код пацијената са факторима ризика за пролонгацију у QT интервала), Пролонгација QT интервала на ЕКГ-у (видети одељке 4.4 и 4.9)
Васкуларни поремећаји **			Вазодилатација Хипотензија Синкопа	Васкулитис	
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји			Диспнеја (укључујући и астматично стање)		
Гастроинтестинални поремећаји	Мучнина Дијареја	Повраћање Гастроинтестинални и абдоминални	Колитис као последица употребе антибиотика	Панкреатитис	

		болови Диспепсија Флатуленција	(веома ретко са могућим смртним исходом) (видети одељак 4.4)		
Хепатобилијарн и поремећаји		Повећане вредности трансаминаза Повећана концентрациј а билирубина	Оштећење функције јетре Холестатска жутица Хепатитис.	Некроза јетре (веома ретко прогредира до животно угрожавајућег оштећења функције јетре) (видети одељак 4.4)	
Поремећаји коже и поткожног ткива		Осип Пруритус Уртикарија	Фотосензитивне реакције (видети одељак 4.4)	Петехије еритема мултиформе <i>erythema nodosum</i> , <i>Stevens-Johnson</i> -ов синдром (потенцијално животно угрожавајући) Токсична епидермална некролиза (потенцијално животно угрожавајућа)	Акутна генерализов ана егзантемато зна пустулоза (енгл. <i>Acute generalised exanthemato us pustulosis</i> AGEP), Реакција на лек са еозинофилиј ом и системским симптомима (енгл. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> DRESS)
Поремећаји мишићно- коштаног система и везивног ткива*		Мускулоскел етни бол (нпр. бол у екстремитети ма, леђима, и грудима) Артралгија	Мијалгија Артритис Повећан мишићни тонус и грчеви у мишићима	Мишићна слабост Тендинитис Руптура тетива (првенствено Ахилове тетиве), (видети одељак 4.4) Егзацербација симптома <i>myasthenia gravis</i> (видети одељак 4.4)	
Поремећаји бубрега и уринарног система		Оштећење функције бубрега	Инсуфицијенци ја бубрега Хематурија		

			Кристалурија (видети одељак 4.4) Тубулоинтерстицијални нефритис		
Општи поремећаји и реакције на месту примене*		Астенија грозница-повишена телесна температура	Едем Знојење (хиперхидроза)		
Испитивања		Повећане вредности алкалне фосфатазе у крви	Повећане вредности амилазе		Повећане вредности INR (енгл. „international normalised ratio“) код пацијената на терапији антагониста витамина К

*Веома ретки случајеви продужених (до неколико месеци или година), онеспособљавајућих и потенцијално ирверзибилних тешких нежељених реакција на лек које утичу на неколико, понекад и више система органа и чула (укључујући реакције као што су тендинитис, руптура тетива, артралгија, бол у екстремитетима, поремећај хода, неуропатије повезане са парестезијом, депресија, умор, ослабљено памћење, поремећаји спавања и оштећење чула слуха, вида, укуса и мириса) пријављени су при употреби хинолона и флуорохинолона; у неким случајевима без обзира на већ постојеће факторе ризика (видети одељак 4.4).

** Забележени су случајеви анеуризме и дисекције аорте, понекад компликоване са руптуром (укључујући и оне са смртним исходом), као и регургитације /инкомпетенције срчаних залистака, код пацијената који су на терапији флуорохинолонима (видети одељак 4.4).

Педијатријска популација

Инциденца горе поменуте артропатије (артралгија, артритис), се односи на податке прикупљене у студијама спроведеним на одраслима. Код деце, артропатија је пријављивана често (видети одељак 4.4).

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Предозирање са 12 g ципрофлоксацина било је праћено благим симптомима токсичности. Акутно предозирање са 16 g изазвало је акутну реналну инсуфицијенцију.

Симптоми предозирања су вртоглавица, тремор, главобоља, умор, конвулзије, халуцинације, конфузија, абдоминални дискомфор, оштећење функције бубрега и јетре, кристалурија и хематурија. Забележена је реверзибилна ренална токсичност.

Поред рутинских ургентних мера, као што је вентрикуларно пражњење а затим примена медицинског угља, потребно је праћење функције бубрега, праћење уринарног рН и по потреби повећавати ацидитет ради превенције кристалурије. Треба водити рачуна да пацијенти буду добро хидрирани. Антациди који садрже калцијум и магнезијум теоретски могу редуковати ресорпцију ципрофлоксацина код предозирања.

Само мали део ципрофлоксацина (<10%) се може елиминисати хемодијализом или перитонеалном дијализом.

У случају предозирања, треба применити симптоматску терапију. Потребно је спровести праћење ЕКГ мониторинга, због могуће пролонгације QT интервала.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: Лекови за лечење бактеријских инфекција за системску примену,
Флуорохинолони
АТЦ шифра: J01MA02

Механизам дејства:

Ципрофлоксацин је флуорохинолонски антибиотик, који антибактеријску активност остварује инхибицијом тип II топоизомеразе (DNA-гиразе) и топоизомеразе IV, које су неопходне за репликацију, транскрипцију, репарацију и рекомбинацију DNK бактерије.

Однос фармакокинетики и фармакодинамике (FK/FD):

Ефикасност углавном зависи од односа између максималне концентрације у серуму ($C_{\max}$) и минималне инхибиторне концентрације (MIC) ципрофлоксацина према бактеријском патогену и односа између површине испод криве (ПИК) и MIC-а.

Механизам резистенције:

In vitro резистенција на ципрофлоксацин се може показати кроз постепен процес одређивања места мутације на DNK гирази и топоизомерази IV. Степен укрштене резистенције између ципрофлоксацина и других флуорохинолона је варијабилан. Појединачне мутације не морају да доведу до клиничке резистенције, али мултипле мутације, у принципу, доводе до клиничке резистенције на велики број или све активне супстанце из те групе лекова.

Непермеабилност и/или резистенција механизмом ефлукаса активне супстанце може имати варијабилне ефекте на осетљивост флуорохинолона, што зависи од физичко-хемијских особина различитих активних супстанци у оквиру класе и афинитета за транспортне системе сваке активне супстанце из те групе лекова. Сви *in vitro* механизми резистенције се обично запажају у клиничким изолатима. Механизми резистенције који инактивирају друге антибиотике као што је пролазна баријера (уобичајена код *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми могу имати утицај на осетљивост према ципрофлоксацину.

Пријављена је резистенција посредована плазмидима која је кодирана *qnr*-генима.

Спектар антибактеријске активности:

Дате су граничне вредности које раздвајају осетљиве сојеве од интермедијарно осетљивих сојева, а затим од резистентних сојева:

EUCAST Препоруке

Микроорганизми	Осетљиви	Резистентни
<i>Enterobacteria</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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,03 \text{ mg/L}$
Граничне вредности невезане за врсту *	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

¹ *Staphylococcus spp.* Граничне вредности за ципрофлоксацин односе се на третман великим дозама.

* Граничне вредности неvezане за врсту су углавном одређене на основу *FK/FD* података и независне су од МИС дистрибуције за специфичне врсте. Оне се користе само за врсте за које није дата специфична гранична вредност за врсту и не могу се користити за оне врсте за које се не препоручује испитивање осетљивости.

Преваленца резистенције за одређене врсте може да варира географски и са временом, и пожељна је локална информација о резистенцији, посебно када се третирају тешке инфекције. По потреби, стручни савет треба потражити у случају кад је учесталост локалне резистенције таква да је ефикасност лека код неких типова инфекција доведена у питање.

Груписање релевантних врста према осетљивости за ципрофлоксацин (за *Streptococcus species* видети одељак 4.4).

Уобичајено осетљиве врсте

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми: *Bacillus anthracis* (1)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми:

Aeromonas spp.,

Brucella spp.,

Citrobacter koseri,

Francisella tularensis,

Haemophilus ducreyi,

*Haemophilus influenzae**,

Legionella spp.,

*Moraxella catarrhalis**,

Neisseria meningitidis,

Pasteurella spp.,

*Salmonella spp.**,

*Shigella spp.**,

Vibrio spp.,

Yersinia pestis.

Анаеробни микроорганизми:

Mobiluncus.

Други микроорганизми:

Chlamydia trachomatis (\$),
Chlamydia pneumoniae (\$),
Mycoplasma hominis (\$),
Mycoplasma pneumoniae (\$).

Врсте код којих стечена резистенција може бити проблем

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми:

Enterococcus faecalis (\$),
*Staphylococcus spp.** (2)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми:

Acinetobacter baumannii+,
Burkholderia cepacia+*,
Campylobacter spp.+*,
*Citrobacter freundii**,
Enterobacter aerogenes,
*Enterobacter cloacae**,
*Escherichia coli**,
Klebsiella oxytoca,
*Klebsiella pneumoniae**,
*Morganella morganii**,
*Neisseria gonorrhoeae**,
*Proteus mirabilis**,
*Proteus vulgaris**,
Providencia spp.,
*Pseudomonas aeruginosa**,
Pseudomonas fluorescens,
*Serratia marcescens**.

Анаеробни микроорганизми:

Peptostreptococcus spp.,
Propionibacterium acnes.

Доказано резистентни организми

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми:

Actinomyces,
Enterococcus faecium,
Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-негативни микроорганизми:

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни микроорганизми: осим горе наведених

Други микроорганизми:

Mycoplasma genitalium,
Ureaplasma urealyticum

* Клиничка ефикасност је потврђена за осетљиве сојеве у одобреним клиничким индикацијама
+ Ниво резистенције $\geq 50\%$ у једној или више ЕУ земаља

(\$): Природна интермедијална осетљивост у одсуству стеченог механизма резистенције

(1): Спроведене су студије на експерименталним животињама инфицираним инхалацијом *Bacillus anthracis* спорама;

Ове студије су показале да антибиотици примењени рано након експозиције онемогућавају испољавање болести уколико је терапија направљена да смањује број спора код организама, испод инфективне дозе. Препоручена доза код људи се базира првенствено на *in vitro* осетљивости и на експерименталним подацима добијеним на животињама уз ограничене податке код људи. Двомесечна терапија одраслих пацијената оралним ципрофлоксацином у дози од 500 mg дневно, се сматра

ефикасном дозом у превенцији инфекције антракса, код људи. Ординирајући лекар треба да се придржава националних и/или интернационалних докумената који се односе на терапију антракса.

(2): Метицилин-резистентни *S. aureus* веома често показује ко-резистенцију на флуорохинолоне. Степен резистенције на метицилин је око 20 до 50 % међу свим врстама стафилокока и обично је већи у болничким изолатима.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Након оралне примене једне дозе од 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин таблета, ципрофлоксацин се ресорбује брзо и екстензивно, углавном у танком цреву, достижући максималне концентрације у серуму 1-2 сата касније.

Појединачна доза од 100-750 mg изазива дозно-зависну максималну концентрацију у серуму вредност (C_{max}) између 0,56 и 3,7 mg/L. Концентрације лека у серуму се повећавају пропорционално са повећањем доза до 1000 mg.

Апсолутна биорасположивост је приближно 70-80%.

Показано је да орална доза од 500 mg примењивана на сваких 12 сати даје вредност параметра површине испод криве која показује однос концентрације и времена (ПИК) у серуму која је еквивалентна површини испод криве која се добија након интравенске инфузије 400 mg ципрофлоксацина, дате у трајању дужем од 60 минута на сваких 12 сати.

Дистрибуција

Везивање ципрофлоксацина за протеине плазме је мало (20-30%). Ципрофлоксацин је у плазми присутан великим делом у нејонизованом облику и има велики волумен дистрибуције (2-3 L/kg телесне масе) у стању равнотеже.

Ципрофлоксацин достиже велике концентрације у различитим ткивима као што су плућа (епителијална течност, алвеоларне макрофаге, узорак ткива узет за биопсију), синуси, инфламаторне лезије (течност из пликова после уједа шпанске мушице), урогенитални тракт (урин, простата, ендометријум) где укупна концентрација превазилази оне које се достижу у плазми.

Биотрансформација

Детектована су четири метаболита присутна у малим концентрацијама идентификована као: десетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). Ови метаболити показују антимикуробну активност *In vitro* али у мањем степену у поређењу са активном супстанцом.

Ципрофлоксацин је умерени инхибитор CYP450 1A2 изоензима.

Елиминација

Ципрофлоксацин се углавном излучује у непромењеном облику путем бубрега и у мањем делу преко фецеса.

Полувреме елиминације код пацијената са нормалном реналном функцијом је приближно 4-7 сати.

Екскреција ципрофлоксацина (% дозе)		
	Орална примена	
	Урин	Фецес
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Клиренс бубрега је између 180-300 mL/kg/сат а укупан клиренс између 480-600 mL/kg/сат. Ципрофлоксацин подлеже гломеруларној филтрацији и тубуларној секрецији. Тешко оштећење функције бубрега доводи до повећања полувремена елиминације ципрофлоксацина до 12 сати.

Неренални клиренс ципрофлоксацина је углавном због активне трансинтестиналне секреције и метаболизма.

Преко жучи се излучи 1% дозе. Ципрофлоксацин је присутан у великој концентрацији у жучи.

Педијатријски пацијенти

Фармакокинетички подаци у педијатријској популацији су ограничени.

У студији спроведеној код деце вредности $C_{\max}$ и ПИК нису биле зависне од узраста (старијих од годину дана). Није запажено значајно повећање вредности $C_{\max}$ и ПИК-а након вишеструког дозирања (10 mg/kg три пута дневно).

Код десеторо деце са тешком сепсом вредност $C_{\max}$ била је 6,1 mg/L (опсег 4,6-8,3 mg/L) након примене једносатне интравенске инфузије 10 mg/kg код деце млађе од 1 године, у поређењу са 7,2 mg/L (опсег 4,7-11,8 mg/L) за децу узраста 1 - 5 година. Вредности ПИК-а биле су 17,4 mg*h/cat (опсег 11,8-32,0 mg*h/cat) и 16,5 mg*h/cat (опсег 11,0- 23,8 mg*h/cat) у поменутиим узрасним групама. Ове вредности су у опсегу забележених за одрасле, у терапијским дозама. Базирано на популацијским фармакокинетичким анализама педијатријских пацијената са различитим инфекцијама, предвиђено средње полувреме елиминације код деце је приближно 4-5 сати, а биолошка расположивост оралне суспензије у опсегу од 50 до 80%.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци не указују на посебне ризике код људи, базирани на конвенционалним студијама токсичности појединачних доза, токсичности поновљаних доза, карциногеног потенцијала или репродуктивне токсичности.

Као и бројни други хинолони, ципрофлоксацин је фототоксичан код животиња при клинички релевантним нивоима експозиције. Подаци о фотомутагености/фотокарциногености показују слаб фотомутагени и фототуморогени ефекат ципрофлоксацина *in vitro* и у експериментима на животињама. Ови ефекти су били компарабилни са другим гираза инхибиторима.

Артикуларна подношљивост

Као што је регистровано код других гираза инхибитора, ципрофлоксацин изазива оштећење великих зглобова код незрелих животиња. Степен оштећења хрскавице варира у зависности од узраста, врсте и дозе; оштећење се може редукovati смањивањем оптерећења зглобова. Студије на одраслим животињама (пацов, пас) нису показале оштећења хрскавице. У студији на младим кратконогим псима, ципрофлоксацин је изазвао тешке артикуларне промене у терапијским дозама након две недеље терапије; промене су биле присутне и након 5 месеци.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Језгро филм таблете:

Скروب, кукурузни

Целулоза, микрокристална

Магнезијум-стеарат

Кросповидон

Силицијум-диоксид, колоидни, безводни

Желатин

Омотач (филм) таблете:

Хипромелоза

Макрогол 4000

Титан-диоксид (Е171)

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати у оригиналном паковању ради заштите од светлости, без посебних температурних услова чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је блистер (Al/PVC/PVDC), који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 1 блистер са 10 филм таблета (укупно 10 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Нема посебних захтева.

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Праховска 3, Београд

8. БРОЈЕВИ ДОЗВОЛА ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Cital, 250 mg, филм таблете 000456274 2023

Cital, 500 mg, филм таблете 000456284 2024

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Cital, 250 mg, филм таблете

Датум прве дозволе: 03.10.2008.

Датум последње обнове дозволе: 17.09.2024.

Cital, 500 mg, филм таблете

Датум прве дозволе: 03.10.2008.

Датум последње обнове дозволе: 17.09.2024.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Септембар, 2024.