

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciprocinal[®], 500 mg, film tablete
INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg ciprofloksacina (u obliku 583 mg ciprofloksacin-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bele bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ciprofloksacin je indikovano za lečenje sledećih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1). Pre započinjanja terapije treba obratiti posebnu pažnju na dostupne informacije o rezistenciji bakterija na ciprofloksacin. Treba uzeti u obzir i zvanične vodiče za adekvatnu upotrebu antibiotika.

Odrasli

- Infekcije donjih delova respiratornog trakta uzrokovane Gram-negativnim bakterijama:
 - Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. U terapiji egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća, ciprofloksacin treba primenjivati isključivo kada se primena drugih antibakterijskih lekova, koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija, smatra neadekvatnom,
 - Bronhopulmonalna infekcija (kod obolelih od cistične fibroze ili kod bronhijektazija),
 - Pneumonija.
- Hronični supurativni *otitis media*,
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa posebno ako je uzrokovana Gram-negativnim bakterijama,
- Infekcije urinarnog trakta
 - Nekomplikovani akutni cistitis. Kod nekomplikovanog akutnog cistitisa ciprofloksacin treba primenjivati samo kada se primena drugih antibakterijskih lekova, koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija, smatra neadekvatnom,
 - Akutni pijelonefritis,
 - Komplikovane infekcije urinarnog trakta,
 - Bakterijski prostatitis.
- Infekcije genitalnog trakta
 - gonokokni uretritis i cervicitis, izazvan osetljivim sojem *Neisseria gonorrhoeae*,
 - epididimo-orhitis, uključujući i infekciju osetljivim sojem *Neisseria gonorrhoeae*,

- pelvična inflamatorna bolest, uključujući i infekciju osjetljivim sojem bakterije *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (npr. putnička dijareja),
- Intraabdominalne infekcije,
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama,
- Maligni *otitis externa*,
- Infekcije kostiju i zglobova,
- Profilaksa invazivnih infekcija izazvanih bakterijom *Neisseria meningitidis*,
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i terapija).

Ciprofloksacin može da se primenjuje u terapiji pacijenata sa neutropenijom koji imaju groznicu-povišenu telesnu temperaturu, za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.

Deca i adolescenti

- Bronhopulmonalne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata sa cističnom fibrozom,
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis,
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i terapija).

Ciprofloksacin se takođe može primenjivati u terapiji teških oblika infekcija kod dece i adolescenata, kada se proceni da je neophodno.

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju pacijenata sa cističnom fibrozom i/ili u lečenju teških oblika infekcija kod dece i adolescenata (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje zavisi od indikacije, težine i mesta infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, bubrežne funkcije pacijenta, a kod dece i adolescenata i od telesne mase.

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

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

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

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza (u mg)	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući inicijalnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
Infekcije donjih delova respiratornog trakta		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih delova respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Hronični supurativni <i>otitis</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	

	<i>media</i>		7 do 14 dana
	Maligni <i>otitis externa</i>	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 meseca
Infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)	Nekomplikovani akutni cistitis	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana
		Žene u premenopauzi, mogu uzimati pojedinačnu dozu od 500 mg	
	Komplikovani cistitis, akutni pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Komplikovani pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Najmanje 10 dana; može biti produženo i na period duži od 21 dan u nekim specifičnim stanjima (kao što je apsces)
	Bakterijski prostatitis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	2 do 4 nedelje (akutni) do 4 do 6 nedelja (hronični)
Infekcije genitalnog trakta	Gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
	Epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest uključujući slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Najmanje 14 dana
Infekcije gastro-intestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana patogenim bakterijama, uključujući <i>Shigella</i> spp. (osim bakterije <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1) i empirijska terapija teških oblika putničke dijareje	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	Dijareja uzrokovana bakterijom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	Dijareja uzrokovana	500 mg dva puta dnevno	3 dana

	bakterijom <i>Vibrio cholerae</i>		
	Tifoidna groznica	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije uzrokovane Gram- negativnim bakterijama	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	maksimalno 3 meseca
Pacijenti sa neutropenijom koji imaju groznicu-povišenu telesnu temperaturu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin istovremeno treba primeniti sa još nekim antibiotikom u skladu sa zvaničnim vodičem.		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Terapiju treba produžiti tokom celog perioda dok postoji neutropenija
Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
Inhalacioni antraks - profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje, kod osoba koje mogu da prime terapiju oralnim putem, kada je klinički opravdano. Terapiju treba započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu.		500 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza (u mg)	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući inicijalnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 14 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 21 dan
Inhalacioni antraks - profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje, kod osoba koje mogu da prime terapiju oralnim putem,	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 500 mg po dozi	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

kada je klinički opravdano. Terapiju treba započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu.		
Ostale teške infekcije	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	U zavisnosti od tipa infekcije

Stariji pacijenti

Prilikom određivanja doze kod starijih pacijenta treba uzeti u obzir težinu infekcije i klirens kreatinina pacijenta.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega

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

Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m²)	Koncentracija kreatinina u serumu (mikromol/L)	Oralna doza (mg)
>60	<124	Videti uobičajeno doziranje
30-60	124 do 168	250-500 mg na svakih 12 sati
<30	>169	250-500 mg na svaka 24 sata
Pacijenti na hemodijalizi	>169	250-500 mg na svaka 24 sata (nakon dijalize)
Pacijenti na peritonealnoj dijalizi	>169	250-500 mg na svaka 24 sata

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Doziranje kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili oštećenjem funkcije jetre nije utvrđeno.

Način primene

Film tablete treba progutati cele, sa malo tečnosti, bez žvakanja. Mogu se uzimati nezavisno od obroka.

Ukoliko se uzimaju na prazan stomak, dolazi do brže resorpcije aktivne supstance. Ciprofloksacin tablete se ne smeju uzimati sa mlečnim proizvodima (npr. mleko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od narandže obogaćen kalcijumom) (videti odeljak 4.5).

U teškim slučajevima, ili ukoliko pacijent nije u stanju da uzima tablete oralnim putem (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani), preporučuje se da se terapija započne intravenskom primenom ciprofloksacina, dok se ne omogući prelazak na oralnu upotrebu terapije.

Ukoliko se propusti doza, treba je uzeti u bilo koje vreme, ali ne kasnije od 6 sati pre sledeće planirane doze. Ako je do sledeće doze ostalo manje od 6 sati, propuštenu dozu ne treba uzimati i terapiju treba nastaviti kako je propisano sa sledećom planiranom dozom. Dvostruke doze ne treba uzimati da bi se nadoknadila propuštena doza.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na ciprofloksacin, druge hinolonske antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotrebu ciprofloksacina treba izbegavati kod pacijenata koji su u prošlosti imali ozbiljne neželjene reakcije kada su bili na terapiji hinolonskim ili fluorohinolonskim antibioticima (videti odeljak 4.8). Lečenje ovih pacijenata ciprofloksacinom treba započeti samo u odsustvu alternativnih mogućnosti lečenja i nakon pažljive procene koristi i rizika (takođe videti odeljak 4.3).

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

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za lečenje teških infekcija i infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod ovakvih infekcija uz ciprofloksacin se moraju primeniti i drugi odgovarajući antibakterijski lekovi.

*Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)*

Ciprofloksacin se ne preporučuje u terapiji streptokoknih infekcija zbog neadekvatne efikasnosti.

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest mogu biti prouzrokovani fluorohinolon-rezistentnim sojevima *Neisseria gonorrhoeae*.

U skladu s tim, ciprofloksacin treba primeniti za terapiju gonokoknog uretritisa ili cervicitisa jedino u slučaju kada se može isključiti infekcija rezistentnom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*.

Za epididimo-orhitis i pelvičnu inflamatornu bolest, ciprofloksacin treba primeniti empirijski jedino u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lekovima (npr. cefalosporini), izuzev ukoliko se može isključiti infekcija ciprofloksacin-rezistentnom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*. Ukoliko se kliničko poboljšanje ne postigne nakon 3 dana terapije, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija na fluorohinolone koju ispoljava *Escherichia coli* – najčešći patogen uključen u infekcije urinarnog trakta – varira u okviru Evropske unije. Lekarima koji propisuju ciprofloksacin se savetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalencu rezistencije bakterije *Escherichia coli* na fluorohinolone.

Očekuje se da primena ciprofloksacina u pojedinačnoj dozi koja može da se primeni kod nekomplikovanog cistitisa kod žena u premenopauzi bude manje efikasna nego pri dužem trajanju terapije. Ovo dodatno treba imati u vidu zbog rastuće rezistencije bakterije *Escherichiae coli* na hinolone.

Intra-abdominalne infekcije

Podaci o efikasnosti ciprofloksacina u terapiji post-hirurških intra-abdominalnih infekcija su ograničeni.

Putnička dijareja

Prilikom izbora ciprofloksacina u terapiji putničke dijareje, treba uzeti u obzir rezistenciju patogenih sojeva u zemljama koje je pacijent posetio.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba koristiti u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima, u zavisnosti od rezultata mikrobioloških nalaza.

Inhalacioni antraks

Primena kod ljudi je zasnovana na *in vitro* podacima o osetljivosti i eksperimentalnim podacima na životinjama, uz ograničene podatke kod ljudi. Lekari treba da se rukovode nacionalnim i/ili internacionalno prihvaćenim dokumentima u pogledu terapije antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primena ciprofloksacina kod dece i adolescenata treba da bude zasnovana na dostupnim, zvaničnim vodičima. Terapiju ciprofloksacinom treba započeti pod kontrolom lekara koji ima iskustvo u lečenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata.

Ispitivanja su pokazala da primena ciprofloksacina može da izazove artropatiju zglobova opterećenih težinom kod životinja u razvoju. Izvedena je randomizovana, dvostruko slepa studija koja je pratila primenu ciprofloksacina kod dece (ciprofloksacin: n = 335, prosečni uzrast = 6,3 godine; kontrolna grupa: n = 349,

prosečni uzrast = 6,2 godine; raspon godina = od 1 do 17 godina). Podaci o bezbednosti su pokazali incidencu suspektne artropatije povezane sa upotrebom leka (zaključeno na osnovu kliničkih simptoma i znakova vezanih za poremećaj zglobova) do 42. dana od 7,2% i 4,6%. Nakon jednogodišnjeg praćenja incidenca suspektne artropatije povezane sa primenom leka bila je 9,0% i 5,7%, tim redom. Povećanje broja slučajeva suspektne lekom uzrokovane artropatije tokom vremena nije bilo statistički značajno između grupa. Lečenje ciprofloksacinom treba započeti samo nakon pažljive procene odnosa koristi/rizika, zbog mogućih neželjenih reakcija povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivima (videti odeljak 4.8).

Bronho-pulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

Klinička ispitivanja su rađena kod dece i adolescenata uzrasta od 5 do 17 godina. Iskustva primene ciprofloksacina kod dece uzrasta između 1 i 5 godina su ograničena.

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

Ciprofloksacin se može uzimati u terapiji infekcija urinarnog trakta ukoliko se druga terapija ne može koristiti, i potrebno je da se bazira na rezultatima mikrobioloških nalaza.

Klinička ispitivanja su sprovedena kod dece i adolescenata uzrasta od 1 do 17 godina.

Drugi specifični teški oblici infekcija

Druge ozbiljne infekcije u skladu sa zvaničnim smernicama i vodičima, ili nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika kada se druga terapija ne može koristiti, ili nakon neuspeha konvencionalne terapije i kada mikrobiološke analize potvrde osetljivost na ovaj antibiotik.

Upotreba ciprofloksacina za lečenje drugih specifičnih teških infekcija koje nisu pomenute u prethodnom tekstu nije proučavana u kliničkim studijama, a kliničko iskustvo je ograničeno. Zbog toga je potreban oprez prilikom terapije pacijenata sa ovim infekcijama.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, mogu nastati nakon primene jedne doze (videti odeljak 4.8) i mogu biti životno-ugrožavajuće. Ukoliko se javi ovakva reakcija, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti adekvatanu medicinsku terapiju.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije

Veoma retki slučajevi dugotrajnih (traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek, koje utiču na različite, ponekad višestruke, sisteme organa (muskuloskeletni, nervni, psihijatrijski ili na čula) registrovani su kod pacijenata koji su primali hinolonske i fluorohinolonske antibiotike, bez obzira na njihovu starost i prisustvo faktora rizika. Primenu ciprofloksacina treba odmah prekinuti nakon prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije i pacijente treba upozoriti da se za dalja uputstva obrate lekaru koji im je propisao lek..

Tendinitis i ruptura tetive

U principu, ciprofloksacin ne treba koristiti kod pacijenata sa bolestima tetiva/poremećaja povezanih sa primenom hinolona u anamnezi. Međutim, u veoma retkim situacijama, nakon mikrobiološke potvrde izazivača i evaluacije odnosa koristi/rizik, ciprofloksacin se može propisati ovim pacijentima za terapiju određenih teških infekcija, naročito posle neuspeha standardne terapije ili bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki podaci opravdavaju upotrebu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive (naročito Ahilove tetive, ali i drugih), ponekad bilateralne, mogu nastati već u prvih 48 sati od započinjanja terapije hinolonima i fluorohinolonima. Do zapaljenja i ruptura tetiva može doći čak i nekoliko meseci nakon završetka terapije ciprofloksacinom (videti odeljak 4.8). Rizik od nastanka tendinitisa i rupture tetiva je povećan kod starijih pacijenata, pacijenata sa insuficijencijom bubrega, pacijenata sa transplantiranim solidnim organima i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zbog toga treba izbegavati istovremenu upotrebu sa kortikosteroidima.

Na prvi znak tendinitisa (npr. bolno oticanje, inflamacija), terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti i razmotriti alternativni tretman. Potrebno je adekvatno zbrinuti zahvaćeni(e) ekstremitet(e) (npr. imobilizacija). Kortikosteroide ne treba upotrebljavati u slučaju pojave znakova tendinopatije.

Pacijenti sa miastenijom gravis

Ciprofloksacin bi trebalo koristiti s oprezom kod pacijenata sa miastenijom gravis, jer može doći do pogoršanja simptoma (videti odeljak 4.8).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/oboljenje srčanih zalistaka

Epidemiološke studije pokazuju povećanje rizika od aneurizme i disekcije aorte, posebno kod starijih pacijenata i regurgitaciju aortnog i mitralnog zalistka nakon uzimanja fluorohinolona. Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovane rupturom (uključujući i one sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kog srčanog zalistka kod pacijenata koji su uzimali fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Zbog toga, fluorohinolone treba uzimati samo nakon pažljive procene koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom aneurizme ili urođene bolesti srčanih zalistaka, ili kod pacijenata sa dijagnozom već postojeće aneurizme aorte i/ili disekcije aorte ili bolesti srčanih zalistaka, ili u prisustvu drugih faktora rizika ili predisponirajućih faktora:

- za aneurizmu i disekciju aorte i regurgitaciju/nekompetentnost srčanih zalistaka (npr. oboljenje vezivnog tkiva kao što je *Marfan*-ov sindrom ili *Ehlers-Danlos*-ov sindrom, *Turner*-ov sindrom, *Behcet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što je *Takayasu* arteritis ili arteritis gigantskih ćelija, ili poznata ateroskleroza, ili *Sjogren*-ov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/nekompetentnost srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture takođe može biti povećan kod pacijenata koji se istovremeno leče sistemskim kortikosteroidima.

U slučaju iznenadnog bola u stomaku, grudima ili leđima, pacijentima treba savetovati da se odmah jave lekaru i zatraže hitnu medicinsku pomoć.

Pacijente treba savetovati da hitno potraže medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, novonastale palpitacije ili razvoj edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Poremećaji vida

Ukoliko tokom terapije dođe do slabljenja vida ili se ispolji bilo kakav efekat na oči, potrebno je odmah konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

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

Konvulzije

Poznato je da ciprofloksacin, kao i drugi hinoloni, može izazvati nastanak konvulzija ili može smanjiti prag za nastanak konvulzija. Bilo je pojedinačnih izveštaja pojave *status epilepticus*-a. Ciprofloksacin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poremećajima CNS-a koji mogu biti predispozicija za pojavu konvulzija. U slučaju pojave konvulzija, terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti (videti odeljak 4.8).

Periferna neuropatija

Prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije praćeni parestezijom, hipoestezijom, disestezijom ili slabošću kod pacijenata koji su bili na terapiji hinolonskim i fluorohinolonskim antibioticima. Terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se jave simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, bockanja, utrnulost i/ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnih stanja. (videti odeljak 4.8)

Psihijatrijske reakcije

Mogu se javiti psihijatrijske reakcije čak i nakon prve primene ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideacija/misli i dovesti do pokušaja samoubistva ili čak

izvršenjem samoubistva. U situacijama kada dođe do psihijatrijskih poremećaja, ukoliko se jave depresija, psihotične reakcije, misli ili ponašanje povezani sa suicidom, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom.

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:

- kongenitalno produžen QT intervala,
- istovremena upotreba lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III anti-aritmika, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici),
- nekontrolisan disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija),
- srčana oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija),
- stariji pacijenti i osobe ženskog pola mogu biti više osetljivi na QT-prolongaciju izazvanu lekovima. Zbog toga je potreban oprez kod upotrebe fluorohinolona, uključujući i ciprofloksacin, kod ovih grupa pacijenata.

(Videti odeljak 4.2 Stariji pacijenti, odeljke 4.5, 4.8 i 4.9).

Disglikemija

Kao i kod svih hinolona, prijavljeni su slučajevi poremećaja metabolizma i koncentracije glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (videti odeljak 4.8), obično kod starijih pacijenata sa dijabetesom koji istovremeno primaju oralne hipoglikemike (npr. glibenklamid) ili insulin. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i uporne dijareje tokom ili nakon završetka terapije (čak i nekoliko nedelja posle završene terapije) može ukazati na kolitis prouzrokovan antibioticima (životno-ugrožavajući sa mogućim smrtnim ishodom), koji zahteva hitnu terapiju (videti odeljak 4.8). U ovim slučajevima potrebno je odmah prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti odgovarajuću terapiju.

Antiperistaltici su kontraindikovani u ovom slučaju.

Renalni i urinarni sistem

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

Oštećena funkcija bubrega

S obzirom na to 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 izbegla pojava povećanja neželjenih reakcija zbog akumulacije ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

Zabeleženi su slučajevi nekroze jetre i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre pri primeni ciprofloksacina (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave znakova i simptoma oboljenja jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamna prebojenost urina, svrab, bol u abdomenu) terapiju treba prekinuti.

Deficijencija glukoze-6-fosfat dehidrogenaze

Zabeležene su hemolitičke reakcije kod pacijenata sa deficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze koji su koristili ciprofloksacin. Kod ovih pacijenata treba izbegavati primenu ciprofloksacina izuzev ukoliko korist prevazilazi potencijalni rizik za njegovu primenu. U tom slučaju potrebno je pratiti potencijalnu pojavu hemolize.

Rezistencija

Tokom ili nakon terapije ciprofloksacinom mogu se izolovati bakterije rezistentne na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljivih znakova superinfekcije. Postoji poseban rizik za selekcionisanje ciprofloksacin

rezistentnih bakterija tokom produžene terapije i prilikom terapije nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija prouzrokovanih vrstama *Staphylococcus* i *Pseudomonas spp.*

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i tako može povećati koncentracije u serumu istovremeno primenjenih supstanci koje se metabolišu pomoću tog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). U skladu s tim, pacijente koji uzimaju ove lekove istovremeno sa ciprofloksacinom trebalo bi pažljivo pratiti radi uočavanja kliničkih znakova predoziranja i određivanja koncentracija u serumu (npr. teofilina), može da bude neophodno (videti odeljak 4.5). Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindikovana.

Metotreksat

Istovremena primena ciprofloksacina i metotreksata se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Interakcije sa laboratorijskim testovima

In vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativan rezultat bakteriološkog testa u uzorcima prikupljenim od pacijenata koji trenutno uzimaju ciprofloksacin.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na ciprofloksacin:

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Kao i druge fluorohinolone, ciprofloksacin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenta koji uzimaju lekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici) (videti odeljak 4.4).

Formiranje helatnih kompleksa

Istovremena primena ciprofloksacina (oralnim putem) i lekova koji sadrže multivalentne katjone i mineralne suplemente (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum, gvožđe), polimere koji vezuju fosfate (npr. sevelamer ili lantan-karbonat), sukralfate ili antacide i visoko puferovanih lekova (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum, smanjuju resorpciju ciprofloksacina. U skladu s tim, ciprofloksacin treba primenjivati 1-2 sata pre ili najmanje 4 sata nakon primene ovih lekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na primenu antacida koji pripadaju klasi blokatora H₂ receptora.

Hrana i mlečni proizvodi

Ishrana koja sadrži kalcijum ne utiče značajno na resorpciju ciprofloksacina. Međutim, treba izbegavati uporednu primenu mlečnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima (npr. mleko, jogurt, sok od narandže obogaćen kalcijumom) i ciprofloksacina, zbog mogućeg smanjenja resorpcije ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid interferira sa renalnom ekskrecijom ciprofloksacina. Istovremena primena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava resorpciju ciprofloksacina primenjenog oralnim putem što dovodi do skraćanja vremena za dostizanje maksimalnih koncentracija u plazmi. Nisu zapaženi efekti na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena upotreba ciprofloksacina i lekova koji sadrže omeprazol dovodi do blagog smanjenja vrednosti C_{max} i PIK-a ciprofloksacina.

Dejstvo ciprofloksacina na druge lekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne sme uzimati istovremeno sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.3). U kliničkoj studiji sa zdravim ispitanicima, zapaženo je povećanje koncentracije tizanidina u serumu (sedmostruko povećanje vrednosti C_{max} , opseg: 4-21 puta; desetostruko povećanje parametra vrednosti PIK, opseg: 6-24 puta) kada je primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećana koncentracija tizanidina u serumu može potencirati hipotenzivne i sedativne efekte.

Metotreksat

Istovremena primena ciprofloksacina može da inhibira bubrežni tubularni transport metotreksata i potencijalno da dovede do povećanja koncentracija metotreksata u plazmi. Ovo može da poveća rizik od toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena primena metotreksata i ciprofloksacina se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Teofilin

Istovremena primena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenih povećanja koncentracije teofilina u serumu. Ovo može dovesti do neželjenih efekata uzrokovanih uzimanjem teofilina koji u retkim slučajevima mogu biti životno ugrožavajući ili sa smrtnim ishodom. Tokom perioda istovremene primene, potrebno je praćenje koncentracije teofilina u serumu i po potrebi, smanjivanje doze teofilina (videti odeljak 4.4).

Drugi derivati ksantina

Istovremena primena ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina), dovodi do povećanja koncentracija u serumu ovih ksantinskih derivata.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povećanja ili redukcije vrednosti koncentracije fenitoina u serumu i zbog toga se preporučuje praćenje koncentracija u serumu.

Ciklosporin

Prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu je registrovano kada se istovremeno primenjuju ciprofloksacin i lekovi koji sadrže ciklosporin. Zbog toga je potrebno često (dva puta nedeljno) kontrolisati koncentraciju kreatinina u serumu kod ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Pri istovremenoj primeni, ciprofloksacin može potencirati antikoagulantne efekte antagonista vitamina K. Rizik može da varira u zavisnosti od vrste infekcije, godina i opšteg statusa pacijenta, tako da je uticaj ciprofloksacina na povećanje parametra INR (engl. *international normalised ratio*) teško proceniti. Preporučuje se često praćenje INR-a tokom i kratko nakon istovremene administracije ciprofloksacina i oralnih antikoagulantnih lekova (antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da istovremena upotreba duloksetina i snažnih inhibitora CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin, može dovesti do povećanja parametara PIK i C_{max} duloksetina. Iako nema dostupnih podataka o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom, slični efekti se mogu očekivati nakon istovremene primene (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

Klinička studija je pokazala da istovremena primena ropinirola i ciprofloksacina, umerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima, dovodi do povećanja vrednosti C_{max} i PIK ropinirola za 60% i 84%, tim redom. Zbog toga se preporučuje praćenje neželjenih dejstava povezanih sa ropinirolom i adekvatno prilagođavanje doze ropinirola ukoliko je potrebno tokom i neposredno nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Lidokain

Kod zdravih ispitanika je pokazano da istovremena primena lekova koji sadrže lidokain i ciprofloksacina, umerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima, smanjuje klirens intravenski primenjenog lidokaina za 22%. Iako se terapija lidokainom dobro podnosi od strane pacijenata, prilikom istovremene primene može doći do interakcije i pojave potencijalnih neželjenih dejstava.

Klozapin

Nakon istovremene primene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tokom 7 dana, koncentracije klozapina i N-desmetilklozapina u serumu su bile povećane za 29% i 31%, tim redom. Savetuje se kliničko praćenje nadzor i adekvatno prilagođavanje doze klozapina tokom i neposredno nakon koadministracije ciprofloksacina (videti odeljak 4.4).

Sildenafil

Vrednosti C_{max} i PIK sildenafil su bile povećane približno dva puta kod zdravih ispitanika nakon oralne primene doze od 50 mg sildenafil istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Zbog toga je potreban oprez kada se ciprofloksacin propisuje istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir korist i rizike terapije.

Agomelatin

U kliničkim studijama je pokazano da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina što dovodi do šezdesetostrukog povećanja izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci u vezi mogućih interakcija sa ciprofloksacinom, koji je umereni inhibitor CYP450 1A2, mogu se očekivati slični efekti pri istovremenoj primeni (videti „Citohrom P450“ u odeljku 4.4).

Zolpidem

Istovremena primena zolpidema sa ciprofloksacinom može povećati koncentraciju zolpidema u krvi, tako da se istovremena upotreba ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci pri primeni ciprofloksacina kod trudnica nisu pokazali malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektne štetne efekte povezane sa reproduktivnom toksičnošću.

Kod mladunaca i prenatalnih životinja izloženih hinolonima, zapaženi su efekti na nezrelu hrskavicu, tako da se ne može isključiti štetni efekat ovog leka na zglobnu hrskavicu kod jedinki kod kojih nije završen razvoj kao i štetan efekat na zglobnu hrskavicu kod nezrelog ljudskog organizma/fetusa (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, poželjno je da se izbegava upotreba ciprofloksacina tokom trudnoće.

Dojenje

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

Usled svojih neuroloških efekata, ciprofloksacin može uticati na brzinu reagovanja. Prema tome, sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek su nauzeja i dijareja.

Neželjena dejstva registrovana iz kliničkih studija i post-marketinškog praćenja ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) prikazana su prema učestalosti javljanja niže u tabeli. Analiza učestalosti odnosi se na oralnu i intravensku primenu ciprofloksacina.

Klasa sistema organa	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Povremeno ≥ 1/1 000 do < 1/100	Retko ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Veoma retko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Superinfekcija gljivicama			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno-ugrožavajuća) Depresija koštane srži (životno-ugrožavajuća)	
Poremećaji imunskog sistema			Alergijska reakcija Alergijski edem/angioedem	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (životno-ugrožavajući) (videti odeljak 4.4). Reakcija slična serumskoj bolesti	
Endokrini poremećaji					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (videti odeljak 4.4)		Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)
Psihijatrijski poremećaji*		Psihomotorna hiperaktivnost/agitacija	Konfuzija i dezorijentacija Anksiozna reakcija Neuobičajeni snovi Depresija (potencijalno može kulminirati suicidalnim mislima ili pokušajem suicida i suicidom) (videti odeljak 4.4) Halucinacije	Psihoteične reakcije (potencijalno mogu kulminirati suicidalnim ideacijama/mislima ili pokušajem suicida i suicidom) (videti odeljak 4.4).	Manija, uključujući hipomaniju
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaj spavanja Poremećaj čula	Parestezija i dizesteziya Hipoesteziya Tremor Konvulzije	Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaji	Periferna neuropatija i polineuropatija (videti odeljak 4.4)

		ukusa	(uključujući <i>status epilepticus</i> , videti odeljak 4.4) Vertigo	olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i <i>pseudotumor cerebri</i>	
Poremećaji oka*			Poremećaji vida (npr. diplopija)	Poremećaj percepcije boja	
Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus Gubitak sluha/ Oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji**			Tahikardija		Ventrikularna aritmija, , "torsades de pointes" (prijavljeni prevashodno 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 astmatično stanje)		
Gastrointestinalni i poremećaji	Nauzeja Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Dispepsija Flatulencija	Kolitis kao posledica upotrebe antibiotika (veoma retko sa mogućim smrtnim ishodom) (videti odeljak 4.4)	Pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti transaminaza Povećana koncentracija bilirubina	Oštećenje funkcije jetre Holestatska žutica Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko progresija do životno ugrožavajućeg oštećenja jetre (videti odeljak 4.4)	
Poremećaj kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Fotosenzitivne reakcije (videti odeljak 4.4)	Petehije <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (potencijalno	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza ((engl. <i>Acute generalised exanthematous pustulosis</i> AGEP)

				Životno-ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno-ugrožavajuća)	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Muskulo-skeletni bol (npr. bol u ekstremitetima, leđima i grudima) Artralgija	Mijalgija Artritis Povećan mišićni tonus i grčevi u mišićima	Mišićna slabost Tendinitis Reptura tetive (prvenstveno Ahilove tetive) (videti odeljak 4.4) Egzacerbacija simptoma <i>myasthenia gravis</i> (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta		Oštećenje funkcije bubrega	Insuficijencija bubrega Hematurija Kristalurija (videti odeljak 4.4) Tubulointersticijaln i nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*		Astenija Povišena telesna temperatura	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Ispitivanja		Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećane vrednosti amilaze		Povećane vrednosti INR (engl. „ <i>international normalised ratio</i> “), kod pacijenata koji su na terapiji antagonistima vitamina K

*Prilikom primene hinolonskih i fluorohinolonskih antibiotika zabeleženi su veoma retki slučajevi dugotrajnih (u trajanju više kontinuiranih meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija koje utiču na različite, ponekad višestruke, sisteme organa i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresija, umor, oštećenje pamćenja, poremećajima spavanja i oštećenjem sluha, vida, ukusa i mirisa) u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

**Slučajevi aneurizme i disekcije aorte (ponekad sa komplikacijama kao što je fatalna ruptura ili regurgitacije/insuficijencije nekog od srčanih zalistaka, registovani su kod pacijenata koji su na terapiji fluorohinolona (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Incidenca gore pomenute artropatije (artralgiya, artritis), se odnosi na podatke prikupljene u studijama kod odraslih. Kod dece, artropatija je prijavljivana 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

Predoziranje sa 12 g ciprofloksacina bilo je praćeno blagim simptomima toksičnosti. Akutno predoziranje sa 16 g izazvalo je akutnu renalnu insuficijenciju.

Simptomi predoziranja su vrtoglavica, tremor, glavobolja, umor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, abdominalna nelagodnost, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kristalurija i hematurija. Zabeležena je reverzibilna renalna toksičnost.

Pored rutinskih urgentnih mera, kao što je ispiranje želuca praćeno primenom medicinskog uglja, preporučuje se praćenje funkcije bubrega, praćenje urinarnog pH i po potrebi povećanje aciditeta radi prevencije kristalurije. Potrebno je voditi računa o tome da pacijenti budu dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcijum i magnezijum teorijski mogu redukovati resorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Samo mali deo ciprofloksacina (<10%) se može eliminisati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju. Potrebno je sprovesti EKG monitoring, zbog moguće prolongacije QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hinolonski antibakterijski lekovi, fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA02

Mehanizam dejstva

Ciprofloksacin je fluorohinolonski antibiotik, koji antibakterijsku aktivnost ostvaruje inhibicijom tip II topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

Farmakokinetički/farmakodinamski (PK/PD) odnos

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 biti stečena kroz postepen proces mutacija na ciljnom mestu na DNK girazi i topoizomerazi IV. Step en ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju da dovedu do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije generalno dovode do kliničke rezistencije na veliki broj ili sve aktivne supstance iz te grupe lekova.

Nepermeabilnost i/ili rezistencija mehanizmom efluksa aktivne supstance može imati varijabilne efekte osetljivosti na fluorohinolone, što zavisi od fizičko-hemijskih osobina različitih aktivnih supstanci u okviru klase i afiniteta transportnih sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije se obično zapažaju u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike kao što su permeabilne barijere (uobičajeno kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi mogu imati uticaj na osetljivost prema ciprofloksacinu.

Prijavljena je rezistencija posredovana plazmidima koja je kodirana *qnr*-genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Date su granične vrednosti koje razdvajaju osetljive sojeve od intermedijarno osetljivih sojeva, a zatim od rezistentnih sojeva: EUCAST Preporuke (*engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Recommendations*) (Verzija 12.0, Januar 2022)

Mikroorganizmi	Osetljivost	Rezistencija
<i>Enterobacterales</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Salmonella spp.</i> ¹	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
Koagulaza-negativni <i>Staphylococci</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Enterococcus spp.</i> (samo nekomplikovane IUT)	$S \leq 4 \text{ mg/L}$	$R > 4 \text{ mg/L}$
<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> (samo u profilaksi)	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,03 \text{ mg/L}$
<i>Pasteurella multocida</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Campylobacter jejuni</i> i <i>coli</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Corynebacterium spp.</i> ²	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Aerococcus sanguinicola</i> i <i>urinae</i> (samo nekomplikovane IUT)	$S \leq 2 \text{ mg/L}$	$R > 2 \text{ mg/L}$
<i>Kingella kingae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Aeromonas spp.</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Vibrio spp.</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,25 \text{ mg/L}$
<i>Bacillus spp.</i> (izuzev <i>B. anthracis</i>)	$S \leq 0,001 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
Granične vrednosti nevezane za vrstu*	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

¹ Na raspolaganju su klinički podaci o ciprofloksacinu koji ukazuju na slab odgovor kod sistemskih infekcija izazvanih *Salmonella spp.* sa malim vrednostima rezistencije na ciprofloksacin (MIC >0,06 mg/L). Raspoloživi podaci se odnose uglavnom na *Salmonella typhi* ali postoje podaci o slučajevima nedovoljnog odgovora kod drugih vrsta *Salmonella*.

² Granične vrednosti su definisane za vrste *Corynebacteria* ali ne i za *Corynebacteria diptheriae*.

* Granične vrednosti nevezane za vrstu su uglavnom određene na osnovu PK/PD podataka i nezavisne su od MIC distribucije za specifične vrste. One se koriste samo za vrste za koje nije data specifična granična vrednost za vrstu i ne za one vrste gde se testovi osetljivosti ne preporučuju.

Detaljne i ažurirane informacije o EUCAST graničnim vrednostima su na raspolaganju na web stranici:
https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Prevalencija stečene rezistencije za određenu vrstu može da varira geografski i sa vremenom, poželjna je lokalna informacija o rezistenciji, posebno kada se tretiraju teške infekcije. Po potrebi, treba potražiti stručni savet u slučaju kad je učestalost lokalne rezistencije takva da je efikasnost leka kod nekih tipova infekcija dovedena u pitanje.

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

UOBIČAJENO OSETLJIVI ORGANIZMI
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikro-organizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni Gram-negativni mikro-organizmi</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobni mikro-organizmi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Drugi mikro-organizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE BITI PROBLEM
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikro-organizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> *(2)
<u>Aerobni Gram-negativni mikro-organizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter spp.</i> ⁺ * <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobni mikro-organizmi</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
INTERHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikro-organizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobni Gram-negativni mikro-organizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobni mikro-organizmi</u> Izuzev onih navedenih gore
<u>Drugi mikro-organizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>

* Klinička efikasnost je potvrđena za osetljive sojeve u odobrenim kliničkim indikacijama

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

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

(1): Sprovedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom *Bacillus anthracis* spora;

Ove studije su pokazale da antibiotici primenjeni rano nakon ekspozicije onemogućavaju ispoljavanje bolesti ukoliko je terapija kreirana tako da smanjuje broj spora kod organizama, ispod infektivne doze. Preporučena doza kod ljudi se bazira prvenstveno na *in vitro* osetljivosti i na eksperimentalnim podacima dobijenim na životinjama uz ograničene podatke na ljudima. Dvomesечna terapija odraslih pacijenata ciprofloksacinom primenjenim oralnim putem u dozi od 500 mg dva puta dnevno, smatra se efikasnom u prevenciji infekcije antraksom kod ljudi. Ordinirajući lekar treba da se pridržava nacionalnih i/ili internacionalnih smernica koje se odnose na terapiju antraksa.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene jedne doze od 250 mg, 500 mg i 750 mg ciprofloksacin tableta, ciprofloksacin se resorbuje brzo i ekstenzivno, uglavnom u tankom crevu, dostižući maksimalne koncentracije u serumu nakon 1-2 sata.

Pojedinačna doza od 100-750 mg davala je dozno-zavisne maksimalne koncentracije u serumu - vrednost (C_{max}) od 0,56 do 3,7 mg/L. Koncentracije leka u serumu se povećavaju proporcionalno sa povećanjem doza do 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70-80%.

Pokazano je da oralna doza od 500 mg primenjivana na svakih 12 sati daje vrednost parametra površina ispod krive koja pokazuje odnos koncentracije i vremena (PIK) u serumu ekvivalentnu površini ispod krive koja se dobija nakon intravenske infuzije 400 mg ciprofloksacina, date u trajanju duže od 60 minuta, na svakih 12 sati.

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je malo (20-30%). Ciprofloksacin je u plazmi prisutan velikim delom u nejonizovanom obliku i ima veliki volumen distribucije (2-3 L/kg telesne mase) u stanju ravnoteže. Ciprofloksacin dostiže velike koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarne makrofage, uzorak tkiva uzet za biopsiju), sinusi, inflamirane lezije (tečnost iz plikova posle ujeda španske mušice) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupna koncentracija prevazilazi one koncentracije koje se dostižu u plazmi.

Biotransformacija

Detektovana su četiri metabolita prisutna u malim koncentracijama, identifikovana kao: dezetilenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) i formilciprofloksacin (M 4). Ovi metaboliti pokazuju antimikrobnu aktivnost *in vitro* ali u manjem stepenu u poređenju sa aktivnom supstancom.

Ciprofloksacin je umereni inhibitor CYP 450 1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega i u manjoj meri preko fecesa. Poluvreme eliminacije iz seruma kod osoba sa normalnom renalnom funkcijom je približno 4-7 sati.

Ekskrecija ciprofloksacina (% doze)		
	Oralna primena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Klirens bubrega je između 180-300 mL/kg/sat a ukupan klirens je između 480-600 mL/kg/sat. Ciprofloksacin podleže glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Teško oštećenje funkcije bubrega dovodi do povećanja poluvremena eliminacije ciprofloksacina do 12 sati.

Nerenalni klirens ciprofloksacina uglavnom čini aktivna transintestinalna sekrecija i metabolizam.

Preko žuči se izluči 1% doze. Ciprofloksacin je prisutan u velikoj koncentraciji u žuči.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni.

U studiji kod dece C_{max} i PIK nisu bili zavisni od uzrasta (uzrast iznad 1 godine). Nije zapaženo značajno povećanje C_{max} i PIK nakon višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno).

Kod desetoro dece sa teškom sepsom C_{max} je iznosila 6,1 mg/L (raspon od 4,6-8,3 mg/L) nakon jednočasovne intravenske infuzije 10 mg/kg kod dece uzrasta mlađeg od 1 godine, u poređenju sa 7,2 mg/L (raspon od 4,7-11,8 mg/L) za decu između 1 i 5 godina. Vrednosti PIK bile su 17,4 mg^{*}h/L (raspon od 11,8-32,0 mg^{*}h/L) i 16,5 mg^{*}h/L (raspon 11,0-23,8 mg^{*}h/L) u odgovarajućim uzrasnim grupama.

Ove vrednosti su u opsegu onih zabeleženih kod odraslih, u terapijskim dozama. Bazirano na populacionim farmakokinetičkim analizama pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđeno srednje poluvreme eliminacije kod dece je približno 4-5 sati, a biološka raspoloživost oralne suspenzije varira u rasponu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne-klinički podaci ne ukazuju na posebne rizike kod ljudi, na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih doza, toksičnosti ponavljanih doza, karcinogenog potencijala, ili reproduktivne toksičnosti.

Kao i brojni drugi hinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim nivoima ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokancerogenosti pokazuju slab fotomutageni i fototumorigeni efekat ciprofloksacina *in vitro* i u eksperimentima na životinjama. Ovi efekti su bili uporedivi sa drugim inhibitorima giraze.

Kao što je registrovano kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin izaziva oštećenje velikih zglobova koji trpe opterećenje kod nepotpuno zrelih životinja. Step en oštećenja hrskavice varira u zavisnosti od uzrasta, vrste i doze; oštećenje se može redukovati smanjivanjem opterećenja zglobova. Studije na odraslim životinjama (pacov, pas) nisu pokazale oštećenja hrskavice. U studiji na mladim psima rase bigl, ciprofloksacin je izazvao teške promene na zglobovima u terapijskim dozama nakon dve nedelje terapije; promene su bile prisutne i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;
Krospovidon;
Celuloza, mikrokristalna PH101;
Povidon K 30.

Omotač film tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 6000;
Titan-dioksid E171.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Alu blister sa 5 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva PVC/Alu blistera sa po 5 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Dorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 000457557 2023

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

Datum prve dozvole: 15.11.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 19.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.