

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciprofloksacin Uni-Pharma, 2 mg/ml, rastvor za infuziju

INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za infuziju sadrži 2 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida.
Jedna kesa od 100 ml sadrži 200 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Sadržaj natrijuma iznosi 354 mg (15,4 mmol) na 100 ml.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, žućkast rastvor bez mirisa.

pH vrednost rastvora za infuziju je u opsegu od 3,9-4,5.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ciprofloksacin Uni-Pharma u dozi od 200 mg/100 ml, rastvor za infuziju, indikovano je za lečenje sledećih infekcija (videti odeljke 4.4. i 5.1). Pre započinjanja terapije treba obratiti posebnu pažnju na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin.

Odrasli

- Infekcije donjih delova respiratornog trakta izazvane Gram-negativnim bakterijama:
 - Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. U slučaju egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća, lek Ciprofloksacin Uni-Pharma se sme primeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lekova koji se obično preporučuju za lečenje tih infekcija smatra neodgovarajućom.
 - Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija.
 - Pneumonija.
- Hronični supurativni *otitis media*.
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa, naročito ako je uzrokovana Gram-negativnim bakterijama.
- Infekcije urinarnog trakta:
 - Akutni pijelonefritis.
 - Komplikovane infekcije urinarnog trakta.
 - Bakterijski prostatitis.
- Infekcije genitalnog trakta.
 - Epididimo-orhitis, uključujući slučajeve uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*, osetljivom na ciprofloksacin,

- Pelvična inflamatorna bolest, uključujući slučajeve uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* osjetljivom na ciprofloksacin.
 - Infekcije gastrointestinalnog trakta (npr. putnička dijareja).
 - Intraabdominalne infekcije.
 - Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama.
 - Maligni *otitis externa*.
 - Infekcije kostiju i zglobova.
 - Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje).
- Ciprofloksacin se može koristiti za lečenje pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom 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 patogenu i lečenje).

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

Lečenje treba da započnu samo lekari koji imaju iskustvo u lečenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata (videti odeljke 4.4. i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

Nakon započinjanja lečenja intravenskom primenom ciprofloksacina, može se, po odluci lekara, ukoliko je indikovano, preći na oralnu terapiju tabletama ili suspenzijom. Što je pre moguće treba sa intravenske primene preći na oralnu primenu leka.

U teškim slučajevima ili ukoliko pacijent ne može da uzima tablete (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani), preporučuje se započinjanje terapije ciprofloksacinom intravenskim putem, sve dok se ne steknu uslovi za prelazak na oralnu primenu leka.

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

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

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupna dužina trajanja terapije (uključujući prelazak na oralnu terapiju, što je pre moguće)
Infekcije donjih delova respiratornog trakta		400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih delova respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	Hronični supurativni <i>otitis media</i>	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	Maligni <i>otitis externa</i>	400 mg tri puta dnevno	28 dana do 3 meseca
Infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)	Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 21 dan, u posebnim slučajevima lečenje može da traje i duže od 21 dana (npr. absces)
	Bakterijski prostatitis	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	2 do 4 nedelje (akutni)
Infekcije genitalnog trakta	Epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest, uključujući slučajeve uzrokovane osetljivom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije gastrointestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana patogenim bakterijama, uključujući <i>Shigella spp.</i> (osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip I) i empirijsko lečenje teških oblika putničke dijareje	400 mg dva puta dnevno	1 dan
	Dijareja uzrokovana bakterijom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	400 mg dva puta dnevno	5 dana
	Dijareja uzrokovana bakterijom <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dva puta dnevno	3 dana
	Tifusna groznica	400 mg dva puta dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama		400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana

Infekcije kostiju i zglobova	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	maksimalno 3 meseca
Kod pacijenata sa neutropenijom koji imaju povišenu telesnu temperaturu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom (ciprofloksacin treba istovremeno primeniti sa drugim odgovarajućim antibiotikom u skladu sa zvaničnim vodičem)	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	Terapiju treba nastaviti tokom celokupnog perioda trajanja neutropenije
Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje), kod pacijenata kod kojih se zahteva parenteralna primena leka. Lečenje je potrebno započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu.	400 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Deca i adolescenti

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupna dužina trajanja terapije (uključujući prelazak na oralnu terapiju, što je pre moguće)
Cistična fibroza	10 mg/kg telesne mase tri puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi.	10 do 14 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis	6 mg/kg telesne mase tri puta dnevno do 10 mg/kg telesne mase tri puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi.	10 do 21 dan
Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje), kod pacijenata kod kojih je potrebna parenteralna primena leka. Lečenje je potrebno započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja uzročniku.	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi.	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	10 mg/kg telesne mase tri puta dnevno, maksimalno 400 mg po dozi.	U zavisnosti od tipa infekcije

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

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

Klirens kreatinina [ml/min/1,73m ²]	Kreatinin u serumu [mikromol/l]	Intravenska doza[mg]
> 60	<124	Videti uobičajeno doziranje.
30 – 60	124 - 168	200-400 mg na svakih 12 sati.
< 30	>169	200-400 mg na svaka 24 sata.
Pacijenti na hemodijalizi	>169	200-400 mg na svaka 24 sata (nakon dijalize).

Pacijenti na peritonealnoj dijalizi	>169	200-400 mg na svaka 24 sata.
-------------------------------------	------	------------------------------

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

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

Način primene

Lek Ciprofloksacin Uni-Pharma, rastvor za infuziju, treba vizuelno proveriti pre upotrebe. Rastvor se ne sme koristiti ukoliko je замуćen.

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

Kod odraslih pacijenata dužina trajanja infuzije je 60 minuta za dozu od 400 mg ciprofloksacina i 30 minuta za dozu od 200 mg ciprofloksacina. Primena leka putem spore infuzije u veliku venu može smanjiti nelagodnost kod pacijenta i smanjiti rizik od iritacije vene.

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge hinolone 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

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

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

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

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije genitalnog trakta

Epididimo-orchitis i pelvična inflamatorna bolest mogu prouzrokovati izolati bakterije *Neisseria gonorrhoeae* koji su rezistentni na fluorohinolone.

Za lečenje epididimo-orchitisa i pelvične inflamatorne bolesti treba razmotriti empirijsku primenu ciprofloksacina jedino u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom), osim ako se može isključiti infekcija bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnom na ciprofloksacin. Ukoliko se nakon tri dana lečenja ne postigne kliničko poboljšanje, potrebno je ponovo razmotriti terapiju.

Infekcije urinarnog trakta

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

Intraabdominalne infekcije

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

Putnička dijareja

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

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba primenjivati u kombinaciji sa drugim antimikrobnim agensima u zavisnosti od rezultata mikrobiološke dokumentacije.

Inhalacioni antraks

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

Deca i adolescenti

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

Pokazalo se da ciprofloksacin može da prouzrokuje artropatiju zglobova opterećenih težinom kod nezrelih životinja. Podaci o bezbednosti primene ciprofloksacina kod dece iz dvostruko slepe randomizovane studije (ciprofloksacin: n=335, prosečna starost = 6,3 godine; kontrola grupa: n=349, prosečna starost = 6,2 godine; raspon godina = 1 do 17 godina) pokazali su da je incidenca suspektne artropatije povezane sa lekom (odvojeno od kliničkih znakova i simptoma povezanih sa zglobovima) nakon 42. dana iznosila 7,2% i 4,6%. Incidenca artropatije povezane sa lekom nakon jednogodišnjeg praćenja je bila 9,0% i 5,7%. Povećanje broja slučajeva suspektne artropatije povezane sa lekom tokom vremena nije bilo statistički značajno između grupa. Terapiju treba započeti tek posle pažljive procene odnosa koristi i rizika, zbog mogućih neželjenih događaja povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivom (videti odeljak 4.8).

Bronhopulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

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

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis

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

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

Drugi specifični teški oblici infekcija

Druge teške infekcije se leče u skladu sa zvaničnim vodičima, ili nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika kada se ne mogu koristiti druge terapije, ili nakon neuspeha konvencionalne terapije i kada rezultati mikrobioloških analiza mogu da opravdaju primenu ciprofloksacina.

Primena ciprofloksacina u specifičnim teškim oblicima infekcija, osim onih prethodno pomenutih, nije procenjivana u kliničkim ispitivanjima i kliničko iskustvo je ograničeno. Iz tog razloga, savetuje se oprez prilikom lečenja pacijenata sa ovim infekcijama.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaksu i anafilaktoidne reakcije, mogu se javiti već posle primene jedne doze (videti odeljak 4.8) i mogu biti životno ugrožavajuće.

Ako se takva reakcija javi, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom i započeti odgovarajuće lečenje.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

Kod pacijenata lečenih ciprofloksacinom prijavljeni su slučajevi *Kounis* sindroma (videti odeljak 4.8). *Kounis* sindrom se definiše kao kardiovaskularni simptomi nastali kao posledica alergijske reakcije ili reakcije preosetljivosti, praćeni suženjem koronarnih arterija i mogu dovesti do infarkta miokarda.

Dugotrajne, po kvalitet života narušavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije

U veoma retkim slučajevima, posle primene hinolona ili fluorohinolona, prijavljene su dugotrajne (koje traju mesecima ili godinama), ozbiljne neželjene reakcije koje mogu narušiti kvalitet života, potencijalno nepovratno. Ove neželjene reakcije su zahvatale različite, ponekad i više organskih sistema (mišićno-koštani, nervni i čulni sistem, uključujući i psihijatrijske poremećaje), nezavisno od uzrasta i postojećih faktora rizika.

Ciprofloksacin treba odmah prekinuti pri pojavi prvih znakova ili simptoma ozbiljnih neželjenih reakcija, a pacijente treba uputiti da se obrate svom lekaru.

Tendinitis i ruptura tetive

Ciprofloksacin se generalno ne sme primenjivati kod pacijenata koji u anamnezi ili trenutno imaju poremećaje tetiva povezane sa primenom hinolona. Ipak, u veoma retkim slučajevima, nakon mikrobiološke potvrde uzročnika i pažljive procene odnosa koristi i rizika, može se propisati za lečenje određenih teških infekcija, posebno nakon neuspeha standardne terapije ili kod bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki podaci opravdavaju njegovu primenu. Tendinitis i ruptura tetive (naročito, ali ne i isključivo Ahilove tetive), ponekad bilateralno, mogu se javiti već u roku od 48 sati od početka terapije hinolonima i fluorohinolonima, a njihova pojava je zabeležena čak i do nekoliko meseci nakon prestanka terapije. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, pacijenata sa transplantiranim organima i onih koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Stoga se istovremena primena kortikosteroida mora izbegavati.

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

Pacijenti sa mijastenijom gravis

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

Aneurizma i disekcija aorte, i regurgitacija/insuficijencija srčanih zalistaka

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme aorte i disekcije aorte, naročito kod starijih pacijenata, kao i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorohinolona. Prijavljeni su slučajevi aneurizme aorte i disekcije aorte, ponekad komplikovane rupturom (uključujući one sa smrtnim ishodom), kao i slučajevi regurgitacije/insuficijencije jednog od srčanih zalistaka kod pacijenata koji su primali fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Stoga, fluorohinoloni se smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu aneurizme ili urođenu bolest srčanih zalistaka, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u prisustvu drugih faktora rizika ili predisponirajućih stanja:

- kako za aneurizmu i disekciju aorte, tako i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji 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 su *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija, ili poznata ateroskleroza, ili *Sjögren* – ov sindrom), ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme aorte i disekcije aorte, i njihove rupture takođe može biti povećan kod pacijenata

koji se istovremeno leče sistemskim kortikosteroidima.

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

Pacijentima treba savetovati da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, novonastalih srčanih palpitacija, ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Poremećaji vida

Ukoliko se javi poremećaj vida ili druga oštećenja oka, potrebno je odmah konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

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

Konvulzije

Ciprofloksacin, kao i ostali hinoloni, može izazvati konvulzije ili sniziti prag za nastanak konvulzija. Zabeleženi su slučajevi *status epilepticus*-a. Ciprofloksacin treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa poremećajima centralnog nervnog sistema koji mogu biti predisponirani za konvulzije. Treba izbegavati istovremenu primenu lekova za koje je poznato da izazivaju konvulzije ili snižavaju prag za njihov nastanak (videti odeljak 4.5). Ako se konvulzije jave, odmah treba prekinuti primenu ciprofloksacina (videti odeljak 4.8).

Periferna neuropatija

Kod pacijenata koji su primali hinolone ili fluorohinolone prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije, koji su doveli do parestezije, hipoestezije, dizestezije ili slabosti. Pacijente koji se leče ciprofloksacinom treba uputiti da pre nastavka terapije obaveste svog lekara ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, peckanje, bockanje, utrnulost ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno nepovratnog oštećenja (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije se mogu javiti već posle prve primene ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu biti praćene suicidalnim idejama/mislama, koje mogu dovesti do pokušaja samoubistva ili izvršenog samoubistva. Ukoliko se pojave depresija, psihotične reakcije, suicidalne misli ili ponašanje, terapiju ciprofloksacinom treba odmah prekinuti.

Kardiološki poremećaji

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

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

Stariji pacijenti i žene mogu biti osetljiviji na lekove koji produžavaju QTc interval. Stoga, potreban je oprez u ovim populacijama pri primeni fluorohinolona, uključujući ciprofloksacin. (videti „Stariji pacijenti“ u odeljku 4.2, kao i odeljke 4.5, 4.8, i 4.9).

Poremećaj koncentracije glukoze u krvi

Kao i kod svih hinolona, prijavljena su odstupanja vrednosti glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (videti odeljak 4.8), najčešće kod starijih pacijenata sa dijabetesom koji se istovremeno leče oralnim antidijabeticima (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su

slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom se preporučuje pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i uporne dijareje tokom ili posle terapije (uključujući nekoliko nedelja nakon završetka terapije) može ukazivati na kolitis povezan sa primenom antibiotika (životno ugrožavajući sa mogućim smrtnim ishodom), što zahteva hitnu terapiju (videti odeljak 4.8). U ovim slučajevima neophodno je odmah prekinuti primenu ciprofloksacina i otpočeti adekvatnu terapiju. U ovoj situaciji, kontraindikovana je primena antiperistaltičkih lekova.

Bubrežni i urinarni sistem

Zabeležena je kristalurija povezana sa primenom ciprofloksacina (videti odeljak 4.8). Pacijenti koji primaju ciprofloksacin treba da unose dovoljno tečnosti i izbegavaju prekomernu alkalizaciju urina.

Oštećena funkcija bubrega

S obzirom da se ciprofloksacin u velikoj meri izlučuje nepromenjen putem bubrega, potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega kao što je opisano u odeljku 4.2, da bi se izbeglo povećanje neželjenih reakcija na lek koje nastaju zbog akumulacije ciprofloksacina.

Jetra i žučni putevi

Prilikom upotrebe ciprofloksacina zabeleženi su slučajevi hepatičke nekroze i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma oboljenja jetre (kao što su anoreksija, žutica, taman urin, svrab ili osetljivost abdomena), lečenje treba prekinuti.

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Prijavljeni su slučajevi pojave hemolitičkih reakcija kod pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze tokom terapije ciprofloksacinom. Kod ovih pacijenata treba izbegavati primenu ciprofloksacina, osim ako se proceni da je potencijalna korist veća od mogućeg rizika. U ovom slučaju, potrebno je pratiti moguću pojavu hemolize.

Rezistencija

Tokom ili posle terapije ciprofloksacinom mogu se izolovati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljive superinfekcije.

Poseban rizik od selekcije bakterija rezistentnih na ciprofloksacin postoji tokom produženog trajanja terapije i prilikom terapije nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih *Staphylococcus* i *Pseudomonas* vrstama.

Citohrom P450

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

Metotreksat

Ne preporučuje se istovremena upotreba ciprofloksacina sa metotreksatom (videti odeljak 4.5).

Interakcija sa laboratorijskim testovima

In vitro delovanje ciprofloksacina protiv bakterije *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog ispitivanja u uzorcima uzetim od pacijenata koji su trenutno na terapiji ciprofloksacinom.

Reakcija na mestu primene

Lokalne reakcije na mestu intravenske primene zabeležene su kod intravenske primene ciprofloksacina. Ove reakcije su učestalije ako je vreme trajanja infuzije 30 minuta ili kraće. Reakcije se mogu javiti u obliku lokalnih reakcija na koži, koje se brzo povlače nakon što se završi infuzija. Sledeća intravenska primena nije kontraindikovana osim ako se reakcije ponovo jave ili pogoršaju.

Lek Ciprofloksacin Uni-Pharma sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži 354 mg natrijuma po kesi, što odgovara 17,7% od preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO), koji iznosi 2 g dnevno natrijuma, koji odrasli unesu kroz ishranu.

Maksimalna dnevna doza ovog leka odgovara 106,2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrijuma prema SZO. Sadržaj natrijuma u ovom leku smatra se visokim. Ovo treba posebno uzeti u obzir kod pacijenata koji moraju da se pridržavaju režima ishrane sa smanjenim unosom soli, npr. kod pacijenata kod kojih unos natrijuma predstavlja medicinski problem (kao što su pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, bubrežnom insuficijencijom, nefrotskim sindromom itd.).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lekova na ciprofloksacin:

Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval

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

Probenecid

Probenecid utiče na izlučivanje ciprofloksacina preko bubrega. Istovremena primena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentracije ciprofloksacina u serumu.

Uticaj ciprofloksacina na druge lekove:

Tizanidin

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

Metotreksat

Bubrežni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istovremenom primenom ciprofloksacina, što može dovesti do povećanih koncentracija metotreksata u plazmi i povećanog rizika od razvoja toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena upotreba metotreksata i ciprofloksacina se zato ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Teofilin

Istovremena primena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog povećanja koncentracije teofilina u serumu. Ovo može dovesti do pojave neželjenih dejstava izazvanih teofilinom, koja retko mogu biti životno ugrožavajuća ili imati smrtni ishod. Tokom primene ove kombinacije, treba proveravati koncentracije teofilina u serumu i smanjiti dozu teofilina ako je potrebno (videti odeljak 4.4).

Drugi derivati ksantina

Kod istovremene primene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina), prijavljene su povećane koncentracije ovih derivata ksantina u serumu.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povećanja ili smanjenja koncentracije fenitoina u serumu, tako da se preporučuje praćenje koncentracija leka u serumu.

Ciklosporin

Zapaženo je prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu pri istovremenoj primeni ciprofloksacina i ciklosporina. Zbog toga je potrebno redovno (dva puta nedeljno) kontrolisati koncentraciju kreatinina u serumu kod ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Istovremena primena ciprofloksacina i antagonista vitamina K može pojačati antikoagulantno dejstvo. Rizik može da varira u zavisnosti od postojeće infekcije, uzrasta i opšteg stanja pacijenta, tako da je teško proceniti u kojoj meri ciprofloksacin utiče na povećanje vrednosti INR (engl. *international normalised ratio*). Preporučuje se često praćenje INR vrednosti tokom i neposredno nakon završetka terapije ciprofloksacinom kod pacijenata koji se leče antagonistima vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim studijama pokazano je da istovremena primena duloksetina sa snažnim inhibitorima CYP450 1A2 izoenzima, kao što je fluvoksamin, može dovesti do povećanja površine ispod krive (AUC) i C_{max} vrednosti duloksetina. Iako ne postoje klinički podaci o mogućoj interakciji sa ciprofloksacinom, mogu se očekivati slični efekti pri istovremenoj primeni (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

U kliničkim studijama pokazano je da istovremena primena ropinirola sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, dovodi do povećanja C_{max} vrednosti ropinirola za 60%, a AUC vrednosti ropinirola za 84%. Preporučuje se praćenje i odgovarajuće prilagođavanje doze ropinirola tokom i neposredno posle istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Lidokain

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

Klozapin

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

Sildenafil

Vrednosti C_{max} i AUC sildenafil su bile povećane približno dva puta kod zdravih dobrovoljaca nakon oralne primene doze od 50 mg istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Stoga, treba biti oprezan prilikom istovremenog propisivanja ciprofloksacina sa sildenafilom, uzimajući u obzir rizike i koristi terapije.

Agomelatin

U kliničkim studijama pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina dovodeći do 60 puta povećane izloženosti agomelatinu.

Iako nema dostupnih kliničkih podataka o mogućoj interakciji sa ciprofloksacinom, koji je umereni inhibitor CYP450 1A2, slični efekti se mogu očekivati pri istovremenoj primeni (videti odeljak 4.4).

Zolpidem

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

Lekovi za koje je poznato da mogu izazvati konvulzije ili koji snižavaju prag za nastanak konvulzija
Ciprofloksacin može izazvati konvulzije ili sniziti prag za njihov nastanak. Zbog toga treba izbegavati istovremenu terapiju ciprofloksacinom i lekovima za koje je poznato da izazivaju konvulzije ili snižavaju prag za nastanak napada, kao što su, između ostalih, **tramadol i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)**, jer to može povećati rizik od pojave konvulzija (uključujući i *status epilepticus*).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primeni ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ili na fetalnu/neonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne uticaje u pogledu reproduktivne toksičnosti. Kod mladunaca i nerođenih životinja izloženih hinolonima, primećeni su efekti na nezrelu hrskavicu, pa se ne može isključiti mogućnost da ovaj lek može izazvati oštećenje zglobne hrskavice kod nezrelog ljudskog organizma/fetusa (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostrožnosti, treba izbegavati primenu ciprofloksacina u toku trudnoće.

Dojenje

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zbog svojih neuroloških efekata, ciprofloksacin može uticati na brzinu reagovanja. Stoga, sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

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

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

Klasa sistema organa	Često ≥1/100 do <1/10	Povremeno ≥1/1000 do <1/100	Retko ≥1/10000 do <1/1000	Veoma retko <1/10000	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Gljivične superinfekcije			
Poremećaji krvi i		Eozinofilija	Leukopenija	Hemolitička	

limfnog sistema			Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	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	
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 Anksiozne reakcije Neuobičajeni snovi Depresija (koja potencijalno može dovesti do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida i izvršenog suicida) (videti odeljak 4.4) Halucinacije	Psihoteične reakcije (koje potencijalno mogu dovesti do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida i izvršenog suicida) (videti odeljak 4.4)	Manija, uključujući hipomaniju
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaji spavanja Poremećaji čula ukusa	Parestezija i disestezija Hipoestezija Tremor Konvulzije (uključujući i <i>status epilepticus</i> , videti odeljak 4.4) Vertigo	Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaji olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i benigna intrakranijalna hipertenzija	Periferna neuropatija i polineuropatija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji oka*			Poremećaji vida (npr. diplopija)	Poremećaj u raspoznavanju boja	
Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus Gubitak sluha / Oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji**			Tahikardija		Ventrikularna aritmija i

					<i>torsades de pointes</i> (prijavljeno uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produženje QT intervala na EKG-u (videti odeljke 4.4 i 4.9) <i>Kounis</i> sindrom
Vaskularni poremećaji**			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja (uključujući astmatična stanja)		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni bol i bol u abdomenu Dispepsija Flatulencija	Kolitis povezan sa primenom antibiotika (veoma retko sa mogućim smrtnim ishodom) (videti odeljak 4.4)	Pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti transaminaza Povećane vrednosti bilirubina	Oštećenje funkcije jetre Holestatski ikterus Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko napreduje do životno ugrožavajuće insuficijencije jetre) (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Reakcije fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.4)	Petehije <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (potencijalno životno ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno ugrožavajuća)	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji		Mišićno-koštana	Mialgija	Mišićna slabost	

mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u grudima) Artralgija	Artritis Povećan mišićni tonus i grčevi	Tendinitis Ruptura tetive (prvenstveno Ahilove tetive) (videti odeljak 4.4) Egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Oštećenje funkcije bubrega	Bubrežna insuficijencija Hematurija Kristaluriya (videti odeljak 4.4) Tubulointersticijalni nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*	Reakcije na mestu primene injekcije i infuzije (samo za intravensku primenu)	Slabost Povišena telesna temperatura	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Ispitivanja		Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećane vrednosti amilaze		Povećane vrednosti INR kod pacijenata na terapiji antagonistima vitamina K

* Vezano za primenu hinolona i fluorohinolona prijavljeni su veoma retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje zahvataju različite klase sistema organa i čula, ponekad i više njih (uključujući neželjene reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neutropatije povezane sa parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i suicidalne ideje/misli), narušeno pamćenje i poremećaj koncentracije, kao i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

** Slučajevi aneurizme aorte i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom), i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su kod pacijenata koji su primali fluorohinolone (videti odeljak 4.4).

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

Često	Povraćanje, prolazno povećanje vrednosti transaminaza, osip
Povremeno	Trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentacija, halucinacije, parestezija i dizestezija, konvulzije, vertigo, poremećaji vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prolazno oštećenje funkcije jetre, holestatski ikterus, insuficijencija bubrega, edem

Retko	Pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotične reakcije, migrena, poremećaji čula mirisa, oštećenje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, petehije, ruptura tetive
--------------	--

Pedijatrijski pacijenti

Prethodno navedena učestalost ispoljavanja artropatije odnosi se na podatke dobijene iz ispitivanja kod odraslih pacijenata. Kod dece, artropatija se pojavljuje često (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženo je da predoziranje dozom od 12 g izaziva blage simptome toksičnosti. Akutno predoziranje sa 16 g uzrokuje akutnu insuficijenciju bubrega. Simptomi predoziranja uključuju vrtoglavicu, tremor, glavobolju, umor, konvulzije, halucinacije, konfuziju, nelagodnost u stomaku, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kao i kristaluriju i hematuriju. Prijavljena je reverzibilna nefrotoksičnost.

Preporučuje se da se, pored uobičajenih urgentnih mera (npr. pražnjenje želuca i naknadna primena aktivnog uglja) prati bubrežna funkcija, uključujući određivanje vrednosti pH urina i po potrebi njegovo zakišeljavanje, kako bi se sprečila pojava kristalurije. Potrebno je obezbediti adekvatan unos tečnosti. Antacidi koji sadrže kalcijum ili magnezijum teorijski mogu smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

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

U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatsku terapiju. Zbog mogućeg produženja QT intervala, preporučuje se praćenje EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, fluorohinoloni.

ATC šifra: J01MA02

Mehanizam dejstva

Kao fluorohinolonski antibiotik, baktericidnu aktivnost ciprofloksacin ostvaruje putem inhibicije topoizomeraze tip II (DNK-giraze) i topoizomeraze IV, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (FK/FD)

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije u serumu ($C_{\max}$) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina za bakterijski patogen, kao i od odnosa između površine ispod krive (AUC) i MIC.

Mehanizam rezistencije

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može se steći postepenim mutacijama ciljnog mesta na DNK girazi i topoizomerazi IV. Step en ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili na sve aktivne upstance unutar ove grupe lekova. Npropustljivost bakterijskog ćelijskog zida i/ili rezistencija zasnovana na mehanizmu izbacivanja aktivne supstance putem efluksnih pumpi, mogu da imaju varijabilno dejstvo na osetljivost bakterija na fluorohinolone, što zavisi od fizičko-hemijskih svojstava različitih aktivnih supstanci unutar klase i afiniteta transportnog sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su obično primećeni u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su promena propustljivosti (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi mogu da utiču na osetljivost na ciprofloksacin. Prijavljena je plazmidima posredovana rezistencija kodirana *qnr*-genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti:

Granične vrednosti koje razdvajaju osetljive sojeve od sojeva sa intermedijarnom osetljivošću, kao i od rezistentnih sojeva:

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osetljivi	Rezistentni
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
¹ <i>Staphylococcus spp.</i> - granične vrednosti za ciprofloksacin se odnose na terapiju velikim dozama. * Granične vrednosti koje nisu vezane za vrstu su uglavnom određene na osnovu FK/FD podataka i nezavisne su od MIC distribucije za specifične vrste. One se koriste samo za vrste za koje nije data specifična granična vrednost, ali ne i za one vrste za koje se testovi osetljivosti ne preporučuju.		

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za navedene vrste, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistenciji, posebno kada se radi o lečenju teških infekcija. Po potrebi treba potražiti stručni savet, kada je lokalna prevalenca rezistencije takva, da je efikasnost terapije ovim agensom kod barem nekih vrsta infekcija upitna.

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

UOBIČAJENO OSETLJIVE VRSTE

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (§) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (§) <i>Mycoplasma hominis</i> (§) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (§)
VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (§) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *

<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
PRIRODNO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Izuzetak su prethodno navedeni</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinička efikasnost je dokazana za osetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama. + Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU. (^S): Prirodna intermedijerna osetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. (1): Sprovedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> i u ovim studijama je pokazano da rano započinjanje antibiotske terapije nakon izlaganja može sprečiti pojavu bolesti, ukoliko je definisana terapija takva da smanjuje broj spora kod organizama ispod infektivne doze. Preporučena primena kod ljudi zasniva se prvenstveno na <i>in vitro</i> testovima osetljivosti i podacima iz studija na životinjama, uz ograničene podatke kod ljudi. Dvomesečna terapija ciprofloksacinom primenjenim oralnim putem u dozi od 500 mg dva puta dnevno kod odraslih pacijenata, smatra se efikasnom u sprečavanju infekcije antraksom kod ljudi. Nadležni lekar treba da se pridržava nacionalnih i/ili internacionalnih zvaničnih dokumenata koji se odnose na terapiju antraksa. (2): Meticilin-rezistentni <i>S.aureus</i> veoma često pokazuje istovremenu rezistenciju na fluorohinolone. Stopa rezistencije na meticilin je oko 20-50% među svim stafilokoknim uzročnicima i obično je veći kod bolničkih (nozokomijalnih) izolata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon intravenske infuzije ciprofloksacina, srednja vrednost maksimalne koncentracije u serumu postignuta je na kraju primene infuzije. Farmakokinetika ciprofloksacina nakon intravenske primene je linearna u opsegu doze do 400 mg.

Poređenje farmakokinetičkih parametara prilikom intravenske primene leka dva puta dnevno i tri puta dnevno, ne ukazuje na akumulaciju ciprofloksacina i njegovih metabolita.

Intravenska infuzija u dozi od 200 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta i oralna primena doze od 250 mg ciprofloksacina, obe primenjene na svakih 12 sati, dovele su do ekvivalentnih vrednosti površine ispod krive (AUC).

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

Intravenska infuzija u dozi od 400 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta na svakih 12 sati, rezultirala je sličnom vrednosti C_{max} kao nakon oralne primene doze od 750 mg.

Intravenska infuzija u dozi od 400 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta na svakih 8 sati bila je ekvivalentna oralnoj primeni doze od 750 mg na svakih 12 sati, u pogledu površine ispod krive (AUC).

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je malo (20-30%). Ciprofloksacin je prisutan u plazmi, pretežno u nejonizovanom obliku i u stanju ravnoteže ima veliki volumen distribucije od 2-3 l/kg telesne mase. Ciprofloksacin dostiže velike koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto za biopsiju), paranazalni sinusi, lezije praćene inflamacijom (tečnost iz plikova nakon ujeda španske mušice), i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupna koncentracija prevazilazi one koje se dostižu u plazmi.

Biotransformacija

Zabeležene su male koncentracije četiri metabolita koji su identifikovani kao: dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti pokazuju *in vitro* antimikrobnu aktivnost, ali u manjoj meri nego početno jedinjenje.

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

Eliminacija

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

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

Renalni klirens je između 180-300 ml/kg/h i ukupni klirens iznosi između 480-600 ml/kg/h. Ciprofloksacin podleže i glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Teško oštećenje funkcije bubrega dovodi do produženja poluvremena eliminacije ciprofloksacina i do 12 sati.

Nerenalni klirens ciprofloksacina javlja se uglavnom zbog aktivne trans-intestinalne sekrecije i metabolizma. Bilijarnim putem se izlučuje 1% doze. Ciprofloksacin je prisutan u žuči u velikim koncentracijama.

Deca i adolescenti

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni.

U studiji sprovedenoj kod dece (uzrasta iznad 1 godine) nije utvrđena zavisnost vrednosti C_{max} i AUC od uzrasta. Nije primećeno značajno povećanje vrednosti C_{max} i AUC nakon primene ponovljenih doza (10 mg/kg tri puta dnevno).

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

Ove vrednosti su u opsegu koji je zabeležen kod odraslih pri terapijskim dozama. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđena srednja vrednost poluvremena eliminacije kod dece je približno 4-5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije je približno u opsegu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi, na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti nakon pojedinačne doze, toksičnosti nakon ponovljenih doza, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Kao i brojni drugi hinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim nivoima izloženosti. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slabo fotomutageno ili fotokarcinogeno dejstvo ciprofloksacina *in vitro* i u ispitivanjima na životinjama. Ovaj efekat je uporediv sa dejstvom drugih inhibitora giraze.

Uticaj na zglobove:

Kao i drugi inhibitori giraze, ciprofloksacin uzrokuje oštećenje velikih zglobova kod nedovoljno zrelih životinja. Step en oštećenja hrskavice varira u zavisnosti od starosti, vrste i doze; oštećenje se može redukovati smanjenjem opterećenja zglobova. Studije na zrelih životinjama (pacovi, psi) nisu pokazale oštećenja hrskavice. U studiji na mlađim psima rase bigl, ciprofloksacin je prouzrokovao ozbiljno oštećenje zglobova, pri terapijskim dozama nakon 2 nedelje terapije; promene su bile prisutne i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

(S)- mlečna kiselina;
Natrijum-hlorid;
Natrijum-hidroksid;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onim lekovima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ukoliko kompatibilnost sa drugim rastvorima/lekovima nije potvrđena, rastvor za infuziju treba uvek primenjivati odvojeno. Lek ne primenjivati u slučaju da je došlo do vizuelne promene leka u vidu замуćenja, stvaranja taloga ili promene boje leka. Inkompatibilnost se javlja kod svih rastvora za infuziju/lekova koji su fizički ili hemijski nestabilni pri pH vrednosti rastvora (npr. penicilini, rastvori heparina), naročito u kombinaciji sa rastvorima koji su prilagođeni alkalnim vrednostima pH (pH vrednost rastvora ciprofloksacina 3,9-4,5).

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

Sa mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 15°C do 25°C, osim ako se otvaranje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Ako se ne upotrebi odmah, uslovi i vreme skladištenja tokom upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne čuvati u frižideru. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja. Pošto ciprofloksacin pokazuje određenu fotosenzitivnost, kese ne treba vaditi iz spoljašnjeg pakovanja pre upotrebe.

Čuvati lek van vidokrug a i domašaja dece.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija koja sadrži 10 poliolefinskih kesa od 100 ml. Svaka poliolefinska kesa je upakovana u aluminijumsku foliju.

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

Kompatibilni rastvori za i.v. infuziju

Rastvor ciprofloksacina je kompatibilan sa 0,9% rastvorom natrijum-hlorida za infuziju, Ringerovim rastvorom, 5% rastvorom glukoze, 10% rastvorom glukoze, 10% rastvorom fruktoze, 5% rastvorom glukoze + 0,225% rastvorom natrijum-hlorida i 5% rastvorom glukoze + 0,45% rastvorom natrijum-hlorida. Kada se rastvor za infuziju ciprofloksacina meša sa kompatibilnim infuzionim rastvorima, iz mikrobioloških razloga i zbog osetljivosti na svetlost ovi rastvori se moraju primeniti neposredno nakon mešanja.

Pošto je rastvor za infuziju osetljiv na svetlost, kese je potrebno izvaditi iz originalnog pakovanja (kutije) neposredno pre upotrebe. Rastvor pripremljen sa kompatibilnim rastvorima se mora odmah iskoristiti.

Rastvor služi samo za jednokratnu primenu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

BEOCOMPASS DOO BEOGRAD
Porodice Trajković 2G
Beograd – Voždovac

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

000461535 2023

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

Datum prve dozvole: 08.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.