

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciprocinal[®]T, 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.

Ovalne, bikonveksne film tablete (dimenzije 8,2 x 17 mm) bele ili žućkaste boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani tablete i usečene sa obe bočne strane, i sa utisnutom oznakom „C500“ na drugoj strani.

Film tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ciprocinal T, film tablete je indikovano za lečenje infekcija navedenih u nastavku (videti odeljke 4.4 i 5.1). Pre započinjanja terapije treba obratiti posebnu pažnju na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin.

Treba uzeti u obzir zvanične vodiče za odgovarajuću upotrebu antibiotika.

Odrasli:

- Infekcije donjeg respiratornog trakta prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama:
 - egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća
U terapiji egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća, ciprofloksacin treba primeniti samo kada se primena drugih antibakterijskih agenasa koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija smatra neadekvatnom.
 - bronhopulmonalna infekcija kod cistične fibroze ili kod bronhoektazija
 - pneumonija
- Hronični supurativni otitis media
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa naročito ukoliko je prouzrokovana Gram-negativnim bakterijama
- Infekcije urinarnog trakta
 - Nekomplikovani akutni cistitis
Kod nekomplikovanog akutnog cistitisa ciprofloksacin treba primenjivati samo kada se primena drugih antibakterijskih agenasa 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 uzrokovani osetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididimo-orhitis, uključujući i infekciju *Neisseria gonorrhoeae*

- Pelvična inflamatorna bolest, uključujući i infekciju bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (kao što je putnička dijareja)
- Intra-abdominalne infekcije
- Infekcija kože i mekih tkiva prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- Maligni *otitis externa*
- Infekcije kostiju i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija izazvanih bakterijom *Neisseria meningitidis*
- Ciprofloksacin se može koristiti kod pacijenata sa neutropenijom i povišenom telesnom temperaturom za koje se sumnja da su posledica bakterijske infekcije.
- Profilaksa infekcija kod pacijenata sa neutropenijom

Deca i adolescenti

- Bronho-pulmonalne infekcije prouzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata sa cističnom fibrozom
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i terapija)

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

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

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 agenasa, u zavisnosti od uključenog patogena.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući inicijalnu parenteralnu primenu ciprofloksacina)
Infekcije donjih respiratornih puteva		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih respiratornih puteva	Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Hronični supurativni otitis media	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	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 Žene u premenopauzi, mogu uzimati pojedinačnu dozu od 500 mg	3 dana
	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 se produžiti na period duži od 21 dan u određenim okolnostima (kao što su apscesi)
	Bakterijski prostatitis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	2-4 nedelje (akutni) do 4-6 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 pelvične inflamatorne bolesti uključujući one uzrokovane bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije gastro-intestinalnog trakta i intra-abdominalne infekcije	Dijareja prouzrokovana bakterijskim patogenima, kao što su <i>Shigella</i> spp osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 i empirijska terapija teških oblika putničke dijareje	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	Dijareja prouzrokovana bakterijom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	Dijareja prouzrokovana sa <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	Tifusna groznica	500 mg dva puta dnevno	7 dana

	Intraabdominalne infekcije prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcija kože i potkožnog tkiva prouzrokovane 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
Kod pacijenata sa neutropenijom i groznicom, za koje se sumnja da su posledica bakterijske infekcije; ciprofloksacin treba da se primeni zajedno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim agensima u skladu sa zvaničnim vodičima		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	terapija treba da traje tokom celokupnog perioda neutropenije
Profilaksa invazivnih infekcija prouzrokovanih bakterijom <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
Profilaksa inhalacijskog antraksa nakon izlaganja i terapija kod osoba kod kojih je moguća oralna upotreba, kada je klinički prikladno. Primena leka treba da počne što pre nakon suspektne ili potvrđene ekspozicije		500 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupna dužina trajanja terapije (uz potencijalnu inicijalnu terapiju parenteralnim ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 14 dana
Komplikovana infekcija 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
Profilaksa inhalacijskog antraksa nakon izlaganja i terapija kod osoba kod kojih je moguća oralna primena, kada je klinički prikladno. Terapiju treba započeti što pre nakon suspektne ili potvrđene ekspozicije	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 500 mg po dozi	60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>
Ostale teške infekcije	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	Zависи od tipa infekcije

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Preporučene početne doze i doze održavanja kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:

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 svakih 12 sati
<30	>169	250-500 mg svakih 24 sata
Pacijenti na hemodijalizi	>169	250-500 mg svakih 24 sata (nakon dijalize)
Pacijenti na peritonealnoj dijalizi	>169	250-500 mg svakih 24 sata

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

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

Način primene

Film tablete treba progutati bez žvakanja sa odgovarajućom količinom tečnosti. Mogu se uzeti nezavisno od obroka. Ako se uzmu na prazan stomak, aktivna supstanca se resorbuje brže. Ciprofloksacin tablete ne treba uzeti 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 sposoban da uzme tabletu (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani), preporučuje se otpočinjanje terapije intravenskim ciprofloksacinom dok prelazak na oralnu primenu ne bude moguć.

Ukoliko se propusti doza, treba je uzeti bilo kada, ali ne kasnije od 6 sati pre sledeće zakazane doze. Ako je do sledeće doze ostalo manje od 6 sati, propuštenu dozu ne treba uzimati i lečenje treba nastaviti kako je propisano sa sledećom zakazanom dozom. Ne treba uzimati dvostruke doze da bi se nadoknadila propuštena doza.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, 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

Primenu ciprofloksacina treba izbegavati kod pacijenata kod kojih su se ranije, pri primeni proizvoda koji sadrže hinolone ili fluorohinolone, javile ozbiljne neželjene reakcije (videti odeljak 4.8). Terapiju ovih pacijenata primenom ciprofloksacina 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 prouzrokovanih 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 nedovoljne efikasnosti.

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i pelvične inflamatorne bolesti mogu biti prouzrokovani fluorohinolonom-rezistentnim sojevima *Neisseria gonorrhoeae*.

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

Za epididimo-orhitis i pelvične inflamatorne bolesti, empirijski ciprofloksacin treba razmotriti u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibakterijskim agensom (npr. cefalosporin) izuzev ako se može isključiti infekcija rezistentnom *Neisseria gonorrhoeae*.

Ukoliko se kliničko poboljšanje ne postigne nakon 3 dana terapije, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Infekcije urinarnog trakta

Otpornost *Escherichia coli* – najčešćeg patogena koji učestvuje u infekcijama urinarnog trakta na fluorohinolone – varira širom Evropske unije. Lekarima koji propisuju lekove savetuje se da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *Escherichia coli* na fluorohinolone.

Očekuje se da će jednokratna doza ciprofloksacina koja se može koristiti kod nekomplikovanog cistitisa kod žena u premenopauzi biti povezana sa manjom efikasnošću nego duže trajanje lečenja. Ovo je još više potrebno uzeti u obzir s obzirom na povećanje nivoa rezistencije *Escherichia coli* na hinolone.

Intra-abdominalne infekcije

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

Putnička dijareja

Prilikom izbora ciprofloksacina treba imati u vidu informacije o rezistenciji patogenih sojeva na ciprofloksacin u zemljama koje su posećene.

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* susceptibilnim podacima i na eksperimentalnim podacima na životinjama, uz ograničene podatke na ljudima. 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 je zasnovana na dostupnim, zvaničnim vodičima. Terapiju ciprofloksacinom treba započeti pod kontrolom lekara koji ima iskustvo u terapiji cistične fibroze i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata.

Ispitivanja su pokazala da primena ciprofloksacina može prouzrokovati artropatiju u zglobovima koji nose masu tela kod nezrelih životinja. Sprovedena je randomizovana, dvostruko slepa studija koja je pratila upotrebu ciprofloksacina kod dece (ciprofloksacin: n = 335, prosečan uzrast = 6.3 godine; komparatori: n = 349, prosečan uzrast = 6.2 godine; raspon godina = 1 do 17). Rezultati su pokazali incidencu suspektne artropatije povezane sa primenom leka (različitu od kliničkih znakova i simptoma povezanih sa zglobovima) do +42. dana 7.2% i 4.6%. Incidenca lekom-prouzrokovane artropatije nakon 1-godišnjeg praćenja bila je 9,0% odnosno 5,7%. Povećanje suspektne lekom prouzrokovane artropatije tokom vremena nije bilo statistički značajno između ove dve grupe. Odluku o započinjanju terapije treba doneti nakon pažljive

procene odnosa koristi i rizika, zbog mogućih neželjenih reakcija na 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 5-17 godina. Iskustva primene ciprofloksacina kod dece uzrasta između 1 i 5 godina su ograničena.

Komplikovana infekcija urinarnog trakta i pijelonefritis

Ciprofloksacin se može koristiti u terapiji infekcija urinarnog trakta ukoliko se druge terapije ne mogu koristiti, i treba se bazirati na rezultatima mikrobioloških nalaza.

Klinička ispitivanja su uključivala i decu i adolescente uzrasta od 1 - 17 godina.

Ostale specifične teške infekcije

Ciprofloksacin se može koristiti u terapiji drugih ozbiljnih infekcija, ili nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika kada se druga terapija ne može koristiti, ili nakon neuspeha konvencionalne terapije, ako je to u saglasnosti sa zvaničnim terapijskim vodičima i nakon mikrobiološke potvrde.

Upotreba ciprofloksacina za specifične teške infekcije koje nisu prethodno pomenute nije proučavana u kliničkim studijama, a kliničko iskustvo je ograničeno. Zbog toga je potreban oprez kada se ciprofloksacin koristi u ovim slučajevima.

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 nastanu ovakve reakcije, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti adekvatan medicinski tretman.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije na lek

Prijavljeni su veoma retki slučajevi dugotrajnih (u trajanju od više meseci ili godina) onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje su se manifestovale na različitim, ponekad i na više sistema organa (koštano-mišićni, nervni, psihijatrijski i čula) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone, nezavisno od njihove starosti i postojećih faktora rizika. Primenu ciprofloksacina treba odmah prekinuti pri pojavi prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije i pacijenta treba savetovati da se obrati svom lekaru.

Tendinitis i ruptura tetive

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

Tendinitis i ruptura tetive (naročito, ali ne isključivo Ahilove tetive), ponekad bilateralne, mogu nastati u prvih 48 sati od započinjanja terapije hinolonima ili fluorohinolonima i mogu se javiti čak i nekoliko meseci nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.8). Rizik od nastanka tendinitisa i rupture tetive je povećan kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenata sa transplantiranim organima i kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zbog navedenog, istovremenu primenu kortikosteroida treba izbegavati.

Na prvi znak tendinitisa (npr. bolno oticanje, inflamacija), terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti i razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije. Potrebno je adekvatno tretiranje zahvaćenog ekstremiteta (npr. imobilizacija). U slučaju pojave znakova tendinopatije, kortikosteroide ne treba primenjivati.

Pacijenti sa miastenijom gravis

Ciprofloksacin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa miastenijom gravis, jer simptomi mogu da se pogoršaju (videti odeljak 4.8).

Aneurizma i disekcija aorte, regurgitacija/poremećaj srčanog zalistka

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod starijih pacijenata, kao i aortna i mitralna regurgitacija. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad iskomplikovani rupturom (uključujući i one sa smrtnim ishodom) i slučajevi regurgitacije/poremećaja bilo kog srčanog zalistka prijavljeni su kod pacijenata na terapiji fluorohinolonima (videti odeljak 4.8).

Stoga fluorohinolone treba primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatском bolešću u porodičnoj anamnezi ili kongenitalnim poremećajem srčanog zalistka, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili oboljenje srčanog zalistka, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- za aneurizmu i disekciju aorte i regurgitaciju/poremećaj srčanog zalistka (npr. poremećaj vezivnog tkiva kao što je *Marfan*-ov sindrom ili *Ehlers-Danlos*-ov sindrom, *Turner*-ov sindrom, *Bechet*-ova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što su *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, poznata ateroskleroza ili *Sjogren*-ov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/poremećaj srčanog zalistka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može takođe biti povećan kod pacijenata koji istovremeno primaju sistemske kortikosteroide.

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 potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, palpitacija ili pojave 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 izbegavaju izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti ili UV zračenju tokom terapije ciprofloksacinom (videti odeljak 4.8).

Napadi

Ciprofloksacin, kao i drugi hinoloni, može predstavljati okidač za nastanak konvulzija ili može spustiti prag za nastanak konvulzija. Bilo je izveštaja pojave *status epilepticus*. Ciprofloksacin treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa poremećajima CNS-a koji mogu biti predispozicija za nastanak konvulzija. U slučaju pojave konvulzija, terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti (videti odeljak 4.8).

Periferna neuropatija

Prijavljivani su slučajevi senzorne ili senzorno-motorne polineuropatije koja je rezultirala parestezijom, hipestezijom, dizestezijom, ili slabošću kod pacijenata na terapiji hinolonima ili fluorohinolonima. Pacijente na terapiji ciprofloksacinom treba informisati da obaveste svog lekara pre nastavka primene leka ukoliko osećate simptome neuropatije kao što su bol, peckanje, mravinjanje, utrnulost ili slabost, u cilju prevencije razvoja potencijalno ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Psihijatrijske reakcije

Mogu se pojaviti psihijatrijske reakcije čak i nakon prve primene ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideacija/misli, koje kulminiraju do pokušaja ili čak izvršenja samoubistva. Ukoliko se pojave depresija, psihotične reakcije, misli ili ponašanje povezano sa samoubistvom, terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti.

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 sindrom
- istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. Klasa IA i III anti-aritmika, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigovan disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- srčana oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija)
- stariji pacijenti i osobe ženskog pola mogu biti više osetljive na QT-prolongaciju izazvanu lekovima.

Stoga je potreban oprez kod upotrebe fluorohinolona, uključujući i ciprofloksacin, kod ovih grupa pacijenata.

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

Disglukemija

Kao i kod drugih hloona, registrovani su poremećaji glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (videti odeljak 4.8), najčešće kod starijih pacijenata sa dijabetesom koji istovremeno primaju oralne hipoglikemijske agense (npr. glibenklamid), ili insulin. Registrovani su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod pacijenata sa dijabetesom, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i uporne dijareje tokom ili nakon završetka terapije (uključujući nekoliko nedelja posle 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 ovoj indikaciji.

Renalni i urinarni sistem

Zabeležena je kristalurija povezana sa primenom ciprofloksacina (videti odeljak 4.8). Pacijenti koji primaju ciprofloksacin treba da budu dobro hidrirani, uz izbegavanje 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 objašnjeno u odeljku 4.2, da bi se izbeglo povećanje 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 mokraća, pruritus i bolni abdomen) terapiju treba prekinuti.

Deficijencija glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Zabeležene su hemolitičke reakcije kod pacijenata sa deficijencijom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze pri primeni ciprofloksacina. Kod ovih pacijenata treba izbegavati primenu ciprofloksacina izuzev ukoliko potencijalna korist prevladava potencijalni rizik od primene. U tom slučaju, potrebno je pratiti potencijalnu pojavu hemolize.

Rezistencija

Tokom ili nakon terapije ciprofloksacinom može se izolovati bakterija rezistentna na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljivih znakova superinfekcije. Postoji poseban rizik za izolaciju ciprofloksacin rezistentnih bakterija tokom produžene terapije i prilikom terapije nozokomijalnih infekcija (bolničke; izazvane bolničkim sojevima) i/ili infekcija prouzrokovanih vrstama *Staphylococcus* i *Pseudomonas*.

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 primenjuju ove lekove istovremeno sa

ciprofloksacinom bi trebalo pažljivo pratiti radi uočavanja kliničkih znakova predoziranja, i određivanje koncentracija u serumu, posebno 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 bakteriološki test u uzorcima prikupljenim od pacijenata koji su u tom periodu primenjivali ciprofloksacin.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti drugih proizvoda na ciprofloksacin:

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

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

Formiranje helatnih kompleksa

Istovremena primena ciprofloksacina (oralno) i lekova i mineralnih suplemenata koji sadrže multivalentne katjone (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum ili gvožđe), polimere koji vezuju fosfate (npr. sevelamer ili lantan karbonat), sukralfata ili antacida i lekova sa velikim puferskim kapacitetom (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum, smanjuje resorpciju ciprofloksacina. U skladu s tim, ciprofloksacin treba primenjivati 1-2 sata pre, ili najmanje 4 sata posle primene ovih lekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na primenu antacida koji pripadaju grupi blokatora H_2 receptora.

Hrana i mlečni proizvodi

Normalna ishrana koja sadrži kalcijum ne utiče značajno na resorpciju ciprofloksacina. Međutim, treba izbegavati istovremenu 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 kraćeg vremena za dostizanje maksimalnih koncentracija u plazmi. Nisu zapaženi efekti na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

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

Efekat ciprofloksacina na druge lekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne sme primenjivati istovremeno sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.3). U kliničkoj studiji sprovedenoj kod zdravih dobrovoljaca, zapaženo je povećanje koncentracije tizanidina u serumu (sedmostruko povećanje C_{max} , raspon: 4-21 puta; desetostruko povećanje PIK, raspon: 6-24 puta) kada je primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećane vrednosti koncentracije tizanidina u serumu mogu 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 i povećanja rizika od toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena upotreba metotreksata i ciprofloksacina se 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 neželjenih efekata uzrokovanih teofilinom koji 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).

Ostali ksantinski derivati

Pri istovremenoj primeni ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina), beleženo je povećanje koncentracija ovih ksantinskih derivata u serumu.

Fenitoin

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

Ciklosporin

Prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu je zabeleženo kada se istovremeno primenjuje ciprofloksacin i proizvodi 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, životnog doba i opšteg statusa pacijenta, tako da je uticaj fluorohinolona na povećanje parametra INR (engl. „*international normalised ratio*“) teško proceniti. Preporučuje se često praćenje INR-a tokom i kratko nakon istovremene primene ciprofloksacina i antagonista vitamina K (kao što su 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 PIK i C_{max} duloksetina. Iako nema dostupnih podataka o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom, mogu se očekivati slični efekti pri istovremenoj primeni (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

Klinička studija je pokazala da istovremena primena ropinirola, umerenog inhibitora CYP450 1A2 izozima i ciprofloksacina dovodi do povećanja C_{max} i PIK ropinirola za 60% odnosno 84%. Stoga se preporučuje praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava i adekvatno prilagođavanje doze ropinirola, tokom i neposredno nakon perioda istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Lidokain

Kod zdravih dobrovoljaca 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 ispoljavanja interakcija sa ciprofloksacinom, sa potencijalnim neželjenim dejstvima.

Klozapin

Nakon istovremene primene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tokom 7 dana, koncentracije klozapina i N-desmetilklozapina u serumu su povećane za 29% odnosno 31%. Savetuje se klinički nadzor i adekvatno prilagođavanje doze klozapina tokom i neposredno nakon perioda istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Sildenafil

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

Agomelatin

U kliničkim studijama je pokazano da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina što dovodi do 60 puta veće izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci u vezi mogućih interakcija sa ciprofloksacinom, koji je umereni inhibitor CYP450 1A2, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primene (videti deo „Citohrom P450“ u odeljku 4.4).

Zolpidem

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primeni ciprofloksacina kod trudnica nisu pokazali malformacije ili feto/neonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektne štetne efekte na reproduktivnu toksičnost.

Kod mladih i prenatalnih životinja izloženih hinolonima, zabeleženi su efekti na nezrelu hrskavicu, tako da se ne može isključiti štetni efekat ovog leka na zglobnu hrskavicu kod humanih jedinki koje nisu okončale razvoj ili fetusa (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, potrebno je da se izbegava primena 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 motornim vozilima ili rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su nauzeja i dijareja.

Neželjena dejstva iz kliničkih studija i postmarketinškog praćenja ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) razvrstana prema učestalosti su prikazana u sledećoj tabeli. Podacima o učestalosti obuhvaćeni su podaci dobijeni iz oralne i intravenske primene 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 utvrditi na osnovu dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>		Superinfekcija gljivicama			
<i>Poremećaji krvnog i limfnog sistema</i>		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno ugrožavajuća)	

				Depresija koštane srži (životno ugrožavajuća)	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Alergijska reakcija Alergijski edem/ angioedem	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (životno- ugrožavajući) (videti odeljak 4.4). Reakcija slična serumskoj bolesti	
<i>Poremećaji endokrinog sistema</i>					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SADH)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (videti odeljak 4.4)		Hipoglikemijska koma (videti odeljak 4.4)
<i>Psihijatrijski poremećaji*</i>		Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Konfuzija i dezorijentacija Anksiozna reakcija Neuobičajeni snovi Depresija (potencijalno može kulminirati suicidalnim mislima ili pokušajem i čak izvršenjem samoubistva) (videti odeljak 4.4) Halucinacije	Psihoteične reakcije (potencijalno može kulminirati suicidalnim mislima ili pokušajem i čak izvršenjem samoubistva) (videti odeljak 4.4).	Manija, Hipomanija
<i>Poremećaj nervnog sistema*</i>		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaj spavanja Poremećaj ukusa	Parestezija i dizestezija Hipoestezija Tremor Konvulzije (uključujući status epilepticus) (videti odeljak 4.4) Vertigo	Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaj olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i <i>pseudotumor cerebri</i>	Periferna neuropatija i polineuropatija (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji oka*</i>			Poremećaji vida (npr. diplopija)	Poremećaj percepcije boja	
<i>Poremećaji uha i labirinta*</i>			Tinitus Gubitak sluha/ Oštećenje sluha		
<i>Kardiološki</i>			Tahikardija		Ventrikularna

<i>poremećaji**</i>					aritmija i <i>Torsades de pointes</i> (zabeleženi prevashodno kod pacijenata sa faktorima rizika za QT prolongaciju); QT prolongacija na EKG-u (videti odeljke 4.4 i 4.9).
<i>Vaskularni poremećaji**</i>			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			Dispneja (uključujući astmatično stanje)		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Nauzeja Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Dispepsija Flatulencija	Kolitis povezan sa primenom antibiotika (veoma retko, sa mogućim smrtnim ishodom) (videti odeljak 4.4)	Pankreatitis	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		Povećane vrednosti transaminaza Povećana vrednost bilirubina	Oštećenje jetre Holestatski ikterus Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko progresija do životno ugrožavajućeg oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.4)	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip Pruritus Urtikarija	Reakcije fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.4)	Petehije Eritema multiforme Eritema nodozum <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (potencijalno životno ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno ugrožavajuća)	Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog</i>		Muskulo-skeletni bol (npr. bol u	Mijalgija Artritis	Mišićna slabost	

<i>sistema i vezivnog tkiva</i>		ekstremitetima, leđima i grudima) Artralgiya	Povećan tonus i grčevi u mišićima	Tendinitis Reptura tetive (prvenstveno Ahilove tetive) (videti odeljak 4.4) Egzacerbacija simptoma miastenije gravis (videti odeljak 4.4)	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</i>		Oštećenje funkcije bubrega	Insuficijencija bubrega Hematurija Kristaluriya (videti odeljak 4.4) Tubulointersticijalni nefritis		
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*</i>		Asteniya Povišena telesna temperatura	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
<i>Ispitivanja</i>		Povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećanje vrednosti amilaze		Povećan INR („international normalised ratio“), kod pacijenata na terapiji antagonistima Vitamina K

*Veoma retki slučajevi produženih (više meseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih reakcija na lek koji pogađaju nekoliko, ponekad više klasa sistema organa i čula (uključujući reakcije kao što je tendonitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije udružene sa parestezijom i neuralgijom, umorom, psihijatrijskim simptomima (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, panične napade, depresiju i suicidalne misli), poremećaj memorije i koncentracije, poremećaj čula sluha, vida, ukusa i mirisa) registrovani su u vezi sa primenom hinolona i fluorohinolona u nekim slučajevima nezavisno od postojećih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

**Prijavljeni su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad iskomplikovani rupturom (uključujući i one sa smrtnim ishodom) i regurgitacije/oštećenja bilo kog srčanog zalistka kod pacijenata koji su primali fluorohinolone (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijski pacijenti

Incidenca prethodno pomenute artropatije (artralgiya, artritis) se odnosi na podatke prikupljene u studijama na odraslima. Kod dece, prijavljivano je da se artropatija javlja 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

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 nelagoda, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kao i kristalurija i hematurija. Zabeležena je reverzibilna renalna toksičnost.

Pored rutinskih urgentnih mera, kao što je ventrikularno pražnjenje praćeno primenom medicinskog uglja, potrebno je praćenje funkcije bubrega, praćenje urinarnog pH i po potrebi povećanje aciditeta radi prevencije kristalurije. Pacijenti treba da budu dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcijum i magnezijum teorijski mogu smanjiti 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: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, 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 DNK bakterije.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD):

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina prema bakterijskom patogenu i odnosa između površine ispod krive (PIK) i MIC-a.

Mehanizam rezistencije:

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može biti stečena kroz postepen proces određivanja mesta mutacije na DNK girazi i topoizomerazi IV. Step en ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je varijabilan. Pojedinačna mutacija ne mora da dovede do kliničke rezistencije, ali multiple mutacije, u principu, dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili sve aktivne supstance u okviru klase.

Nepermeabilnost i/ili rezistencija mehanizmom efluksa aktivne supstance može imati različite efekte na osetljivost na fluorohinolone, što zavisi od fizičko-hemijskih osobina različitih aktivnih supstanci u okviru klase i afiniteta za transportne sisteme svake aktivne supstance. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije se obično zapažaju u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike kao što je prolazna barijera (uobičajena kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizam mogu imati uticaj na osetljivost prema ciprofloksacinu.

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

Spektar antibakterijske aktivnosti:

Kriterijumi za tumačenje minimalne inhibitorne koncentracije (engl. *minimum inhibitory concentration*, MIC), ustanovljeni su od strane Evropskog komiteta za testiranje osetljivosti na antimikrobne lekove

(EUCAST) i navedeni su ovde: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija rezistencije za određene vrste može da varira geografski i sa vremenom, i poželjna je lokalna informacija o rezistenciji, posebno kada se leče 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 mikroorganizmi</u> <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 BITI 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 mikro-organizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
INHERENTNO 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> <i>Izuzeti kao već navedeni</i>
<u>Drugi mikro-organizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>

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

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

(\$): Prirodna intermedijalna osjetljivost 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 primena kod ljudi se bazira prvenstveno na *in vitro* osjetljivosti i na eksperimentalnim podacima dobijenim na životinjama uz ograničene podatke na ljudima. Dvomesečna terapija odraslih osoba ciprofloksacinom primenjenim oralnim putem u dozi od 500 mg dva puta dnevno, se smatra efikasnom u prevenciji infekcije antraksa kod ljudi. Ordinirajući lekar treba da se pridržava nacionalnih i/ili internacionalnih zvaničnih dokumenata koji se odnose na terapiju antraksa.

(2): Meticilin-rezistentni *S. aureus* veoma često pokazuje ko-rezistenciju na fluorohinolone. Stepenn rezistencije na met icilin je oko 20 do 50% među svim *Staphylococcus* vrstama i obično je viši 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 iz tankog creva, dostižući maksimalnu koncentraciju u serumu 1-2 sata kasnije.

Pojedinačna doza od 100-750 mg izaziva dozno-zavisnu maksimalnu koncentraciju (C_{max}) u serumu između 0,56 i 3,7 mg/L. Koncentracija u serumu se povećava proporcionalno sa dozama do 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70-80%.

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

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je malo (20-30%). Ciprofloksacin je u plazmi, u najvećem delu, prisutan u ne-jonizovanom 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 (epitelijska

tečnost, alveolarne makrofage, uzorak tkiva za biopsiju), sinusi, inflamirane lezije (plik posle ujeda španske mušice), urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupna koncentracija prevazilazi one koje se dostižu u plazmi.

Biotransformacija

Zabeležene su male koncentracije 4 metabolita, identifikovana kao: dezetilenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) i formilciprofloksacin (M 4). Ovi metaboliti pokazuju antimikrobnu aktivnost *in vitro*, ali u nižem stepenu nego početni, neizmenjeni molekul. Ciprofloksacin je umereni inhibitor CYP 450 1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega i, u manjem delu, preko fecesa. Poluvreme eliminacije iz seruma kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega 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

Renalni klirens iznosi između 180-300 mL/kg/h a ukupan klirens je između 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin podleže glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Teško oštećenje funkcije bubrega dovodi do povećanja poluvremena eliminacije do 12 sati. Nerenalni klirens ciprofloksacina uglavnom čini aktivna transintestinalna sekrecija i metabolizam. 1% doze se izlučuje bilijarnim putem. Ciprofloksacin je prisutan u velikim koncentracijama u žuči.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni.

U studiji sa decom, C_{max} i PIK nisu bili zavisni od uzrasta (iznad 1 godine života). 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 (opseg 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 (opseg 4,7-11,8 mg/L) za decu uzrasta između 1 i 5 godina. Vrednosti PIK bile 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 zasebnim 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 opsegu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih doza, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala, ili reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Kao i brojni drugi hinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički značajnim vrednostima ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokancerogenosti pokazuju slab fotomutageni i fototumorogeni

efekat ciprofloksacina *in vitro* i u eksperimentima na životinjama. Ovi efekti su bili uporedivi sa drugim inhibitorima giraze.

Artikularna tolerabilnost

Kao što je zabeleženo kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin izaziva oštećenje velikih zglobova koji nose masu kod nepotpuno razvijenih životinja. Step en oštećenja hrskavice varira u zavisnosti od životne dobi, vrste i doze; oštećenje se može redukovati smanjivanjem opterećenja zglobova. Studije na odraslim životinjama (pacovi, psi) nisu pokazale oštećenja hrskavice. U studiji na mladim kratkonogim psima, ciprofloksacin je izazvao teške artikularne promene u terapijskim dozama nakon dve nedelje terapije, koje su bile prisutne i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Krospovidon (Tip B);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;

Obloga film tablete:

Opadry White 02B28654, sastava:
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je perforirani PVC/Alu blister sa 10 film tableta.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan perforirani PVC/Alu blister (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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461633 2023

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

Datum prve dozvole: 29.07.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.