

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciproave[®], 500 mg, film tablete

INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

*Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Duguljaste, bikonveksne, uniformne film tablete bele do skoro bele boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ciproave, 500 mg, film tablete su indikovane za lečenje navedenih infekcija (videti odeljke 4.4 i 5.1). Pre započinjanja terapije posebnu pažnju treba obratiti na dostupne informacije o rezistenciji bakterija na ciprofloksacin

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibiotika.

Odrasli

- Infekcije donjih delova respiratornog trakta uzrokovane *Gram-negativnim* bakterijama
 - egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. Kod egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća ciprofloksacin bi trebalo uzimati samo ukoliko nije moguća upotreba drugih antibiotika koji se uobičajeno preporučuju za lečenje ovih infekcija
 - bronho-pulmonalne infekcije kod obolelih od cistične fibroze ili bronhiektazija
 - pneumonija
- Hronični supurativni otitis media
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa, posebno ako je uzrokovana *Gram-negativnim* bakterijama
- Infekcije urinarnog trakta
 - nekomplikovani akutni cistitis. Kod nekomplikovanog akutnog cistitisa ciprofloksacin bi trebalo uzimati samo ukoliko nije moguća upotreba drugih antibiotika koji se uobičajeno preporučuju za lečenje ovih infekcija
 - Akutni pijelonefritis
 - Komplikovane infekcije urinarnog trakta
 - Bakterijski prostatitis
- Infekcije genitalnog trakta
 - gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orhitis uključujući i slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - pelvična zapaljenjska bolest uključujući i slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom *Neisseria*

gonorrhoeae

- Infekcije gastro-intestinalnog trakta (npr. putnička dijareja)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva izazvane *Gram-negativnim* bakterijama
- Maligni *otitis externa*
- Infekcije kostiju i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Neisseria meningitidis*
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i lečenje)

Ciprofloksacin može da se koristi za lečenje pacijenata sa neutropenijom koji imaju povišenu telesnu temperaturu za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.

Deca i adolescenti

- Broncho-pulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističom fibrozom uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis
- Inhalacioni antraksa (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i lečenje)

Ciprofloksacin se takođe može koristiti za lečenje teških oblika infekcija kod dece i adolescenata, u situacijama kada se smatra da je to neophodno.

Terapiju treba da započnu samo lekari koji imaju iskustva u lečenju pacijenata sa cističnom fibrozom 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, bubrežne funkcije pacijenta, a kod dece i adolescenata i od telesne mase.

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

Lečenje nekih infekcija izazvanih određenim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Stafilococci*) mogu zahtevati primenu većih doza ciprofloksacina i istovremenu primenu drugih antibiotika. Lečenje nekih infekcija (npr. pelvična inflamatorna bolest, intraabdominalne infekcije, infekcije kod pacijenata sa neutropenijom i infekcijama kostiju i zglobova) može zahtevati istovremenu primenu još nekih antibakterijskih lekova u zavisnosti od uzročnika.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući inicijalnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
Infekcije donjih delova respiratornog trakta		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih delova respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana

	Hronični supurativni <i>otitis media</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	<i>Maligni otitis externa</i>	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 meseca
Infekcija urinarnog trakta (videti odeljak 4.4.)	Nekomplikovani <i>akutni</i> <i>cistitis</i>	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana
		Kod žena u premenopauzi, može se primenjivati pojedinačna doza od 500 mg	
	<i>Komplikovani cistitis,</i> <i>akutni pijelonefritis</i>	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	<i>Komplikovani</i> <i>pijelonefritis</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Najmanje 10 dana, može biti produženo i na period duži od 21 dan u nekim specifičnim stanjima (kao što je absces)
	<i>Bakterijski prostatitis</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	2 do 4 nedelje (akutni) do 4 - 6 nedelja (hronični)
Infekcija genitalnog trakta	Gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (jedna doza)
	Epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest uključujući i slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Najmanje 14 dana
Infekcije gastro- intestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja izazavana patogenim bakterijama uključujući <i>Shigella</i> spp. (osim bakterije <i>Shigella</i> <i>disenteriae</i> tip 1) i empirijsko lečenje teških oblika putničke dijareje	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	Dijareja uzrokovana bakterijom <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	Dijareja uzrokovana patogenom <i>Vibrio</i> <i>cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	Tifusna groznica	500 mg dva puta dnevno	7 dana

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

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevne doze u mg	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući inicijalnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 14 dana
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
Inhalacija antraksa - profilaksa nakon izlaganja i lečenje kod osoba koje mogu da prime terapiju oralnim putem kada	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 500 mg po dozi.	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

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

Pacijenti starije životne dobi

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Preporučena početna doza i doza održavanja za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega:

Klirens kreatinina [mL/min/1,73 m²]	Serumski kreatinin [mikromol/L]	Oralna doza [mg]
> 60	< 124	Videti uobičajenu doziranje
30-60	124 - 168	250-500 mg na svakih 12 sati
< 30	> 169	250-500 mg na svaka 24 sata
Pacijenti na hemodijalizi	> 169	250-500 mg na svaka 24 sata (posle dijalize)
Pacijenti na peritonealnoj dijalizi	> 169	250-500 mg na svaka 24 sata

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

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

Način primene

Tablete treba da se progutaju bez žvakanja, sa tečnošću. Mogu se uzeti nezavisno od obroka. Ako se uzima na prazan stomak, aktivna supstanca se brže resorbuje. Ciprofloksacin tablete ne treba uzimati sa mlečnim proizvodima (npr. mleko, jogurt) ili sa mineralno obogaćenim voćnim sokovima (npr. sok od pomorandže obogaćen kalcijumom) (videti odeljak 4.5).

U težim slučajevima ili ukoliko pacijent nije u stanju da uzima tablete (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani), preporučeno je terapiju započeti intravenskom primenom ciprofloksacina dok se ne omogući prelazak na oralnu terapiju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge hinolone ili 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

Treba izbegavati upotrebu ciprofloksacina kod pacijenata kod kojih su se ranije javljala ozbiljna neželjena dejstva pri upotrebi lekova koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (*videti odeljak 4.8*). Lečenje ovih pacijenata ciprofloksacinom bi trebalo da se započne i sprovodi samo u slučajevima kada nema drugih dostupnih terapijskih mogućnosti, kao i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (*videti odeljak 4.3*).

Teške infekcije i mešovite infekcije Gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za lečenje teških infekcija i infekcija koje mogu biti uzrokovane Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. U takvim infekcijama ciprofloksacin mora biti primenjen zajedno sa drugim odgovarajućim antibioticima.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje za lečenje streptokoknih infekcija, zbog neadekvatne efikasnosti.

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest mogu biti izazvane fluorohinolon-rezistentnom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*.

Zbog toga, ciprofloksacin treba primenjivati za lečenje gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ako se može isključiti ciprofloksacin-rezistentna bakterija *Neisseria gonorrhoeae*.

Za lečenje epididimo-orhitisa i pelvičnih inflamatornih bolesti, empirijsku primenu ciprofloksacina, treba uzeti u razmatranje samo u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporin) samo ukoliko se na osnovu lokalnih podataka može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *N.gonorrhoeae*. Ukoliko se nakon tri dana lečenja ne postigne kliničko poboljšanje, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Infekcije urinarnog trakta

Otpornost na fluorohinolone bakterije *Escherichia coli*- najčešći patogen uzročnik infekcija urinarnog trakta, varira u različitim zemljama Evrope. Lekarima koji propisuju ciprofloksacin se savetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije bakterije *Escherichia coli* na fluorohinolone.

Očekuje se da je primena ciprofloksacina u pojedinačnoj dozi, koja može da se primeni kod nekomplikovanog cistitisa kod žena u premenopauzi, udružena sa manjom efikasnošću nego prilikom dugotrajnije terapije. Sve ovo treba da bude uzeto u obzir u pogledu porasta rezistencije *E.coli* na hinolone.

Intra-abdominalne infekcije

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

“Putnička” dijareja

Prilikom izbora ciprofloksacina u terapiji putničke dijareje treba uzeti u obzir rezistenciju patogenih sojeva u zemlji koju je pacijent posetio.

Infekcije kostiju i zglobova

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

Inhalacija antraksa

Primena kod ljudi je zasnovana na podacima o *in vitro* osetljivosti i eksperimentalnim rezultatima na životinjama, kao i ograničenim podacima kod ljudi. Lekari treba da se rukovode nacionalnim i/ili internacionalno prihvaćenim vodičima u pogledu terapije antraksa.

Pedijatrijska populacija

Upotreba ciprofloksacina kod dece i adolescenata treba da bude u skladu sa zvaničnim vodičima. Terapiju ciprofloksacinom treba da bude pod kontrolom lekara koji imaju iskustva u lečenju cistične fibroze i / ili teških oblika infekcije kod dece i adolescenata.

Utvrđeno je da ciprofloksacin može da izazove artropatiju zglobova opterećenih težinom kod životinja u razvoju. Bezbednosni podaci iz randomizirane, dvostruko-slepe studije, gde je ispitivana primena ciprofloksacina kod dece (ciprofloksacin: n=335; prosečni uzrast=6,3 godine; kontrolna grupa: n=349; prosečni uzrast=6,2 godine; raspon godina= od 1 do 17 godina) pokazuju da je incidenca suspektne artropatije povezane sa upotrebom leka (zaključeno na osnovu kliničkih simptoma i znakova povezanih za poremećaj zglobova) do 42. dana bila 7,2% i 4,6%. Nakon jednogodišnjeg praćenja incidenca artropatije povezane sa upotrebom leka je iznosila 9,0% i 5,7%, redom. Porast broja slučajeva suspektne, sa lekom povezane artropatije, tokom vremena, nije bio statistički značajan između grupa. Lečenje ciprofloksacinom treba započeti samo nakon pažljive procene koristi i rizika, zbog mogućeg neželjenog dejstva na zglobove i/ili okolna tkiva (videti odeljak 4.8).

Bronho-pulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

Klinička ispitivanja su rađena na deci i adolescentima uzrasta 5-17 godina. Ograničeni su podaci o lečenju dece uzrasta 1-5 godina.

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

Terapiju infekcije urinarnog trakta ciprofloksacinom treba uzeti u obzir kada se ne može koristiti druga terapija, i treba da se zasniva na rezultatima mikrobiološke dokumentacije.

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

Drugi specifični teški oblici infekcija

Ostale teške infekcije, u skladu sa zvaničnim smernicama, ili nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika, kada se druge terapije ne mogu primeniti, ili posle neuspeha konvencionalne terapije i kada mikrobiološke analize potvrde osetljivost na ovaj antibiotik.

Upotreba ciprofloksacina u drugim teškim oblicima infekcija, osim već pomenutih, nije ispitivana u kliničkim studijama I kliničko iskustvo je ograničeno. Zbog toga, se savetuje oprez prilikom terapije pacijenata sa ovim infekcijama.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaksu i anafilaktoidne reakcije se mogu javiti nakon primene jedne doze (videti odeljak 4.8) i mogu ugroziti život. Ukoliko se javi ovakva reakcija, prekinuti lečenje ciprofloksacinom i primeniti adekvatnu medicinsku terapiju.

Produžene, onesposobljavajuće, potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije na lek

Prijavljeni su veoma retki slučajevi produženih (traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek, koje utiču različito, nekada višestruko, na telesne sisteme (mišićno-skeletni, nervni, psihijatrijski i na čula) kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od njihovih godina starosti i prethodno postojećih faktora rizika. Trebalo bi odmah prekinuti terapiju ciprofloksacinom čim se pojave prvi simptomi bilo koje ozbiljne neželjene reakcije na lek a pacijentu se savetuje da se obavezno obrati za savet lekaru koji mu je propisao lek.

Zapaljenje tetiva i ruptura tetiva

Generalno, ciprofloksacin ne bi trebalo primeniti kod pacijenata koji su ranije imali poremećaj/oboljenje tetiva povezano sa lečenjem hinolonima. Međutim, u veoma retkim slučajevima, nakon mikrobiološke potvrde uzročnika i procene odnosa koristi i rizika, ciprofloksacin se može propisati ovim pacijentima za lečenje određenih teških oblika infekcija, posebno u slučaju neuspeha standardne terapije ili bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki podaci opravdavaju upotrebu ciprofloksacina. Prilikom primene ciprofloksacina, čak i u prvih 48 sati od početka terapije, može doći do pojave tendinitisa i ruptura tetive (posebno Ahilove, ali ne samo kod nje), ponekad i obostrane. Do zapaljenja i ruptura tetiva može doći čak i nekoliko meseci nakon završetka terapije ciprofloksacinom (videti odeljak 4.8). Rizik od tendinitisa i ruptura tetiva može biti povećan kod pacijenata starije životne dobi, pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija organa ili pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima.

Stoga bi trebalo izbegavati istovremenu upotrebu sa kortikosteroidima.

Ukoliko se javi bilo koji znak tendinitisa (npr. bolni otok, zapaljenje), terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti i razmotriti drugu alternativnu terapiju. Zahvaćeni ekstremitet(i) treba da budu adekvatno tretirani (npr. imobilizacija). Kortikosteroide ne treba upotrebljavati ukoliko se jave znaci tendinopatije.

Pacijenti sa mijastenijom gravis

Ciprofloksacin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa mijastenijom gravis, zbog mogućnosti pogoršanja simptoma (videti odeljak 4.8).

Aneurizma aorte, disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

Epidemiološke studije beleže porast rizika za nastanak aneurizme i disekcije aorte, posebno kod starijih pacijenata i regurgitaciju aortnog i mitralnog zaliska, nakon uzimanja fluorohinolona. Slučajevi disekcije i aneurizme aorte, nekada komplikovane rupturom (uključujući smrtonosne) i regurgitacija/insuficijencija bilo kog srčanog zaliska su prijavljeni kod pacijenata koji su uzimali fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Zbog toga, fluorohinolone treba upotrebljavati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa porodičnom istorijom aneurizama ili kongenitalnih oboljenja srčanih zalistaka ili kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana već postojeća aneurizma aorte i/ili disekcija ili oboljenje srčanih zalistaka, ili prisustvo drugih faktora rizika ili predisponirajući faktori:

- za aneurizmu i disekciju aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska (npr. oboljenja vezivnog tkiva, kao što je *Marfanov* sindrom ili *Ehlers-Danlos-ov* sindrom, *Turner-ov* sindrom, Behčetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno;
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. vaskularni poremećaji kao što je *Takayasu-ov* arteritis ili arteritis džinovskih ćelija ili arteroskleroza ili *Sjogren-ov* sindrom) ili dodatno;
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanog zaliska (npr. infektivni endocarditis)

Rizik za nastanak disekcije i aneurizme aorte i njene rupturi takođe može biti povećan kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji sistemskim kortikosteroidima.

U slučaju iznenadnog abdominalnog bola u grudima ili leđima, pacijentu treba savetovati da odmah zatraži medicinsku pomoć.

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

Poremećaji vida

Ako vid postane oštećen ili se iskuse neki neželjeni efekti na očima, treba odmah konsultovati specijalistu za oči (oftamologa).

Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin izaziva reakcije fotosenzitivnosti. Pacijente koji uzimaju ciprofloksacin treba savetovati da izbegavaju direktno izlaganje sunčevoj svetlosti ili UV zračenju tokom terapije (*videti odeljak 4.8*).

Konvulzije

Ciprofloksacin, kao i drugi hinoloni, može izazvati konvulzije ili sniziti prag za njihovu pojavu. Bilo je pojedinačnih izveštaja pojave *statusa epilepticus-a*. Ciprofloksacin treba koristiti 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

Slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije praćeni parestezijom, hipoestezijom, disestezijom ili slabošću prijavljeni su kod pacijenata koji su bili na terapiji hinolonima/fluorohinolonima. Terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se javljaju simptomi neuropatije kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utrnulost i/ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (*videti odeljak 4.8*).

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije se mogu javiti i nakon prve primene ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoza može napredovati do suicidalnih ideja/misli i dovesti do pokušaja samoubistva ili izvršenja samoubistva. U slučajevima kada dodje do psihijatrijskih poremećaja treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom.

Kardiološki poremećaji

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

- kongenitalno produženi QT interval
- istovremena upotreba lekova za koje se zna da produžuju QT interval (npr. antiaritmici iz klase IA i III triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekontrolisan disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezija)
- srčana oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji pacijenti i osobe ženskog pola mogu biti više osetljive na QT-prolongaciju izazvanu lekovima.

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

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

Disglikemija

Kao i kod drugih hinolona, prijavljeni su slučajevi poremećaja metabolizma i koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (*videti odeljak 4.8*), posebno kod starije populacije, kod pacijenata koji su istovremeno uzimali terapiju oralnim antidijabeticima (npr. glibenklamid) ili bili na terapiji insulinom. Prijavljeni su slučajevi dijabetesne kome. Kod svih dijabetičara, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije šećera u krvi.

Gastrointestinalni sistem

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

Bubrezi i urinarni sistem

Prijavljeni su slučajevi kristalurije udruženi sa upotrebom ciprofloksacina (*videti odeljak 4.8*). Pacijenti koji su na terapiji ciprofloksacinom treba da budu dobro hidrirani. Trebalo bi izbegavati prekomernu alkalizaciju urina.

Oštećena funkcija bubrega

Pošto se ciprofloksacin uglavnom izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega, potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kao što je opisano u *odeljku 4.2*, da bi se izbegla pojava neželjenih dejstava zbog akumulacije leka.

Hepatobilijarni sistem

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

Deficijencija glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Hemolitičke reakcije su prijavljene pri upotrebi ciprofloksacina kod pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Ciprofloksacin treba izbegavati kod ovih pacijenata, osim ukoliko je procenjeno da korist prevazilazi potencijalni rizik za njegovu primenu. U ovom slučaju, potrebno je pratiti znake eventualne potencijalne pojave 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 bolničkih i/ili infekcija prouzrokovanih vrstama *Staphylococcus* i *Pseudomonas spp.*

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i tako može povećati koncentracije u serumu uporedo primenjenih supstanci koje se metabolišu preko ovog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin). Potrebno je pažljivo praćenje kliničkih znakova predoziranja kod pacijenata koji uzimaju ove lekove uporedo sa ciprofloksacinom, i može biti neophodno određivanje koncentracije u serumu (npr. teofilina), (*videti odeljak 4.5*). Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindikovana.

Metotreksat

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

Interakcije sa laboratorijskim testovima

In vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Micobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate kod bakteriološkog testa u uzorcima pacijenata, pri trenutnoj primeni ciprofloksacina.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticao drugih proizvoda na ciprofloksacin:

Lekovi za koje je poznato da produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorohinolone, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju lekove koji produžavaju QT interval (npr. antiaritmici iz klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (*videti odeljak 4.4*).

Formiranje helatnih kompleksa

Istovremenu primenu ciprofloksacina (oralnim putem) i lekova koji sadrže multivalentne katjone i mineralne suplemente (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum, gvožđe), fosfatni polimeri koji vezuju (npr. sevelamer ili lantan karbonat), sukralfate ili antacide, i veoma puferovani lekovi (npr. didanozin tablete) koji sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum smanjuju resorpciju ciprofloksacina. Zbog toga ciprofloksacin treba primenjivati 1-2 sata pre ili najmanje 4 sata nakon primene ovih lekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na primenu antacida koji pripadaju klasi blokatora H₂ receptora.

Hrana i mlečni proizvodi

Kalcijum kao deo obroka ne utiče značajno na resorpciju. Međutim, u toku lečenja ciprofloksacinom treba izbegavati istovremenu upotrebu mlečnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima (npr. mleko, jogurt, kalcijumom obogaćen sok od pomorandže) zbog mogućeg smanjenja resorpcije ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid utiče na renalnu ekskreciju ciprofloksacina. Istovremena primena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava resorpciju ciprofloksacina (primenjenog oralnim putem) rezultirajući time da se u kraćem vremenskom periodu postigne maksimalna koncentracija u plazmi. Nije primećen efekat na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primena ciprofloksacina i proizvoda koji sadrže omeprazole rezultuje blagim smanjenjem vrednosti C_{max} i PIK-a ciprofloksacina.

Delovanje ciprofloksacina na druge lekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne sme uzimati istovremeno sa ciprofloksacinom (*videti odeljak 4.3*). U kliničkoj studiji rađenoj na zdravim ispitanicima, došlo je do povećanja koncentracije tizanidina u serumu (sedmostruko povećanje C_{max} , opseg: 4 do 21-put, desetostruko povećanje parametara PIK: opseg: 6 do 24-puta) kada je primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećane vrednosti koncentracija tizanidina u serumu mogu potencirati hipotenzivne i sedativne efekte.

Metotreksat

Renalni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istovremenom primenom ciprofloksacina, potencijalno dovodeći do porasta koncentracije metotreksata u plazmi i povećanog rizika od metotreksat-zavisnih toksičnih reakcija. Ne preporučuje se istovremena primena metotreksata i ciprofloksacina (*videti odeljak 4.4*).

Teofilin

Istovremena primena ciprofloksacina i teofilina može izazvati neželjeno povećanje koncentracija teofilina u serumu. To može voditi pojavi neželjenih dejstava uzrokovanih teofilinom koja u retkim slučajevima mogu ugroziti život ili biti fatalna. U toku istovremene primene neophodno je praćenje serumskih koncentracija teofilina i po potrebi redukcija doze teofilina (*videti odeljak 4.4*).

Drugi derivati ksantina

Istovremena primena ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina), dovodi do povećanja serumске koncentracije ovih ksantinskih derivata.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povećanja ili redukcije vrednosti serumskih koncentracija fenitoina. Potrebno je praćenje serumskih koncentracija.

Ciklosporin

Prolazni porast koncentracije serumskog kreatinina je zabeležen kada se ciprofloksacin i ciklosporin primenjuju istovremeno. Zbog toga je potrebno često (dva puta nedeljno) kontrolisati koncentraciju kreatinina u serumu kod ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Istovremena primena ciprofloksacina sa antagonistom vitamina K može potencirati antikoagulantno dejstvo. Rizik može da varira u zavisnosti od vrste infekcije, starosti i opšteg statusa pacijenta, tako da je uticaj fluorohinolona na povećanje parametra INR (*“international normalised ratio”*) teško proceniti. Preporučuje se često praćenje INR-a tokom i kratko nakon koadministracije ciprofloksacina i oralnih antikoagulantnih proizvoda (antagonista vitamina K, kao što su varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima, pokazano je da istovremena upotreba duloksetina sa jakim inhibitorima CYP450 1A2 izoenzima poput fluvoksamina, mogu dovesti do povećanja PIK i C_{max} duloksetina. Iako nema kliničkih podataka o mogućoj interakciji sa ciprofloksacinom, slični efekti se mogu očekivati posle istovremene primene (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

Klinička studija je pokazala da istovremena upotreba ropinirola sa ciprofloksacinom umerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, dovodi do povećanja C_{max} i PIK ropinirola za 60%, odnosno 84%, tim redom. Stoga se preporučuje praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava i adekvatno prilagođavanje doze ropinirola ako je potrebno, tokom i neposredno nakon 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 klirens intravenskog lidokaina za 22%. Iako se terapija lidokainom dobro podnosi, nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom može doći do interakcije i pojave neželjenih dejstava.

Klozapin

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

Sildenafil

C_{max} i PIK sildenafil su povećani dvostruko kod zdravih ispitanika nakon oralne primene doze od 50 mg sildenafil datih istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Zbog toga, treba biti oprezan pri propisivanju ciprofloksacina istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir korist i rizike terapije.

Agomelatin

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina rezultujući 60-strukim porastom izloženosti agomelatina. Iako nema kliničkih podataka za moguću interakciju sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom CYP450 1A2, mogu se očekivati slični efekti pri istovremenoj primeni (videti *“Citohrom P450”* u odeljku 4.4).

Zolpidem

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

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci pri primeni ciprofloksacina kod trudnica ne pokazuju malformaciju ili fetoneonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti. Kod mladunaca i još nerođenih životinja primećeno je da izlaganje hinolonima imalo efekte na nezrelu hrskavicu, pa se zbog toga ne može isključiti štetni efekat ovog leka na oštećenje zglobne hrskavice kod jedinki kod kojih nije završen razvoj kao i štetan efekat na zglobnu hrskavicu kod nezrelog ljudskog organizma/fetusa (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostožnosti, potrebno je izbegavati upotrebu ciprofloksacina tokom trudnoće.

Dojenje

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek (neželjena dejstva) su mučnina i dijareja.

Neželjena dejstva izvedena iz kliničkih studija i postmarketinškog nadzora ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) sortiranih po kategorijama učestalosti su navedeni ispod. Analiza učestalosti uzima u obzir podatke iz oralne i intravenske primene ciprofloksacina.

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost (Ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i Infestacija		Mikotične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno ugrožavajuća) Depresija koštane srži (životno ugrožavajuća)	
Poremećaji imunskog sistema			Alergijske reakcije Alergijski edem / angioedem	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (životno ugrožavajući) (videti odeljak 4.4)	

				Reakcija slična serumskoj bolesti	
Endokrini poremećaji					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (<i>videti odeljak 4.4.</i>)		Hipoglikemijska koma (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Psihijatrijski poremećaji*		Psihomotorna hiperaktivnost / agitiranost	Konfuzija ili dezorijentacija Anksiozne reakcije Neuobičajeni snovi Depresija (potencijalno kulminira sa suicidalnim ideacijama/mislama, ili pokušajem suicida i suicidom) (<i>videti odeljak 4.4</i>) Halucinacije	Psihotične reakcije (potencijalno kulminiraju sa suicidalnim ideacijama/mislama ili pokušajem suicida i suicidom) (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Manija, (uključujući hipomaniju)
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaji spavanja Poremećaj čula ukusa	Parestezija i disestezija Hipoestezija Tremor Konvulzije (uključujući <i>status epileptikus</i> , <i>videti odeljak 4.4</i>) Vertigo	Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaji olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i <i>pseudotumor cerebri</i>	Periferna neuropatija i polineuropatija (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Poremećaj oka*			Poremećaj vida (npr. diplopija)	Poremećaj prepoznavanja boja	
Poremećaj uha i			Tinitus		

labirinta*			Gubitak sluha/ oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji **			Tahikardija		Ventrikularna aritmija, " <i>torsades de pointes</i> " (prijavljeni uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produženje QT intervala na EKG-u (<i>videti odeljke 4.4 i 4.9</i>)
Vaskularni poremećaji**			Vasodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja (uključujući astmatična stanja)		
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Dispepsija Nadutost	Kolitis kao posledica upotrebe antibiotika (pseudomembranozni kolitis) (veoma retko sa mogućim smrtnim ishodom) (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti transaminaza (AST i ALT) Povećane vrednosti bilirubina	Oštećenje funkcije jetre Holestatska žutica Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko napreduje do insuficijencije jetre koja ugrožava život) (<i>videti odeljak 4.4</i>)	
Poremećaj kože i potkožnog tkiva		Osip Svrab	Fotosenzitivne reakcije (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Petehije <i>Erythema multiforme</i>	Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (engl. <i>Acute generalised exanthematous</i>)

		Urtikarija		<i>Erythema nodosum</i> <i>Stiven-Johnson-ov sindrom</i> (potencijalno životno ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno ugrožavajuća)	<i>pustulosis</i> , AGEP) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Mišićno-skeletni bol (npr. bolovi u ekstremitetima, bol u leđima i grudima) Artralgija	Mialgija Artritis Povećan tonus mišića	Mišićna slabost Tendinitis Rupture tetive (predominantno Ahilove tetiva) (<i>videti odeljak 4.4</i>) Pogoršanje simptoma <i>myasthenia gravis</i> (<i>videti odeljak 4.4</i>)	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Oštećenja bubrega	Bubrežna insuficijencija Hematurija Kristalurija (<i>videti odeljak 4.4</i>) Tubulointersticijalni nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*		Astenija Povišena telesna temperatura	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Ispitivanja		Povećanje alkaline fosfataze u krvi	Povećane vrednosti amilaze		Povećane vrednosti INR (kod pacijenata koji se leče antagonistima vitamina K)

* Vezano za primenu hinolona i fluorohinolona zabeleženi su veoma retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih teških neželjenih dejstava koja zahvataju različite klase organskih sistema organa i čula, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (*videti odeljak 4.4*).

**Slučajevi aneurizma i disekcije aorte (ponekad sa komplikacijama kao što su fatalne rupture), ili regurgitacije/insuficijencije nekog od srčanih zalizaka prijavljeni su kod pacijenata koji su na terapiji fluorohinolonima (*videti odeljak 4.4*).

Pedijatrijska populacija

Incidenca artropatije (artralgiya, artritis), gore navedene, se odnosi na podatke prikupljene u studijama kod odraslih. Kod dece je prijavljeno 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

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

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

Pored rutinskih urgentnih mera, kao što je ventrikularno pražnjenje, pa zatim primena medicinskog uglja, potrebno je praćenje bubrežne funkcije, praćenje urinarnog pH i po potrebi povećavati aciditet radi prevencije kristalurije. Treba voditi računa da pacijenti budu dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcijum i magnezijum mogu teoretski redukovati resorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

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

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

5. FARMAKOLIŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hinolonski antibakterijski lekovi, fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA02

Mehanizam dejstva:

Ciprofloksacin je fluorohinolonski antibiotik, koji antibakterijsku aktivnost ostvaruje inhibicijom tip II

topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (FK/FD)

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

Mehanizam rezistencije:

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može biti stečena kroz postepen proces određivanja mesta mutacije na DNK girazi i topoizomerazi IV. Stepenu ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je različit. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije generalno dovode do kliničke rezistencije na veliki broj ili sve aktivne supstance iz te grupe.

Rezistencija nastala usled nepropustljivosti i/ili aktivnog mehanizma izbacivanja aktivne supstance iz ćelije (efluks pumpama), može imati različiti efekat na osetljivost na fluorohinolone, koji zavisi od fizičko-hemijskih svojstava samih fluorohinolona, ali i od afiniteta bakterijskog transportnog sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su često primećeni i kod kliničkih izolata. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao promena propustljivosti membrane (česta kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi mogu uticati na osetljivost na ciprofloksacin.

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

Spektar antibakterijske aktivnosti:

Granične vrednosti koncentracija na osnovu kojih se razdvajaju osetljivi sojevi, sojevi sa srednjom osetljivošću i drugi, od rezistentnih sojeva:

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osetljivost	Rezistencija
<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 koncentracija bez obzira na vrstu*	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

¹ *Staphylococcus spp.* – granična vrednost koncentracije za ciprofloksacin pri terapiji velikim dozama.

* Granične vrednosti bez obzira na vrstu su određene uglavnom na osnovu FK/FD podataka i nezavisne su od minimalnih inhibitornih koncentracija za specifične vrste. Koriste se samo u slučaju terapije vrsta za koje

nisu date granične vrednosti koncentracija, ali ne i za vrste za koje se ne preporučuju testovi osetljivosti.

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i u vremenu za pojedine vrste i lokalne informacije o rezistenciji su poželjne, pogotovo kada se leče teške infekcije. Ukoliko je potrebno, stručni savet treba tražiti kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se upotreba leka za terapiju pojedinih infekcija dovodi u pitanje

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

UOBIČAJENO OSETLJIVE VRSTE

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Bacillus anthracis (1)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaerobni mikroorganizmi

Mobiluncus

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

VRSTE KOD KOJIH SE MOŽE JAVITI STEČENA REZISTENCIJA NA CIPROFLOKSACIN

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. * (2)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺ *

Campylobacter spp.⁺ *

Citrobacter freundii *

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae *

Escherichia coli *

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae *

Morganella morganii *

Neisseria gonorrhoeae *

Proteus mirabilis *

Proteus vulgaris *

Providencia spp.

Pseudomonas aeruginosa *

Pseudomonas fluorescens

Serratia marcescens *

<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>NASLEDNO REZISTENTNI ORGANIZMI</p>
<p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></p> <p><i>Excepted as listed above</i></p>
<p><u>Drugi mikroorganizmi</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* Kliničko dejstvo u odobrenim indikacijama za osetljive vrste dokazana u kliničkim studijama.</p> <p>+ Step en rezistencije opseg $\geq 50\%$ u jednoj ili više više zemalja EU</p> <p>(\$): Prirodni posrednik osetljivosti u odsustvu stečenog mehanizma rezistentnosti</p> <p>(1): Sprovedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i>; studije su pokazale da primena antibiotika ubrzo nakon ekspozicije omogućavaju ispoljavanje bolesti, ukoliko je terapija kreirana tako da smanjuje broj spora kod organizama ispod infektivne doze. Preporučena doza kod ljudi se bazira prvenstveno na <i>in vitro</i> osetljivosti, i na eksperimentalnim podacima dobijenim na životinjama, uz ograničene podatke kod ljudi. Dvomesечna terapija odraslih pacijenata 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.</p> <p>(2)Meticilin-rezistentni <i>S.aureus</i> veoma često pokazuje istovremenu rezistenciju na fluorohinolone. Step en rezistencije na met icilin je oko 20-50% među svim stafilokokama i obično je veći u bolničkim izolatima.</p>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene tableta, pojedinačne doze od 250 mg, 500 mg i 750 mg ciprofloksacina, ciprofloksacin se resorbuje brzo i intenzivno, uglavnom u tankom crevu, dostižući maksimalne koncentracije

u serumu nakon 1-2 sata.

Pojedinačno doziranje od 100-750 mg daje dozno-zavisne maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) od 0,56 do 3,7 mg/L. Koncentracije leka u serumu se povećavaju proporcionalno sa povećanjem doza do 1000 mg. Apsolutna bioraspoloživost je približno 70-80%.

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

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je malo (20-30%). Ciprofloksacin je prisutan u plazmi uglavnom u nejonizovanom obliku i ima veliki volumen distribucije u ravnotežnom stanju, od 2-3 L/kg telesne mase. Ciprofloksacin dostiže velike koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelna tečnost, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto za biopsiju), sinusi, inflamirane lezije (tečnost iz plikova) i urogenitalnog trakta (urin, prostata, endometrijum) gde ukupne koncentracije prelaze one koncentracije postignute u plazmi.

Biotransformacija

Detektovana su četiri metabolita koja su prisutna u malim koncentracijama: dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti *in vitro* pokazuju antimikrobnu aktivnost u manjem stepenu u poređenju sa aktivnom supstancom.

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

Eliminacija

Ciprofloksacin se najvećim delom izlučuje u nepromenjenom obliku preko urina, a u manjem stepenu i preko fecesa. Poluvreme eliminacije iz seruma kod osoba sa očuvanom funkcijom bubrega je približno 4-7 sati.

Ekskrecija ciprofloksacina (% od doze)	Oralna primena	
	Urin	Feces
Ciprofloxacin	44.7	25.0
Metaboliti (M ₁ -M ₄)	11.3	7.5

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

Nerenalni klirens ciprofloksacina uglavnom čini aktivna transintestinalne sekrecija i metabolizam.

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

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih pacijenata su ograničeni.

U studiji kod dece pokazalo se da C_{max} i PIK nisu bili zavisni od uzrasta (iznad jedne godine starosti). Nije uočeno značajno povećanje C_{max} i PIK posle višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno).

Kod desetero dece sa teškim oblikom sepse, C_{max} je bio 6,1 mg/L (u opsegu 4,6-8,3 mg/L), nakon jednočasovne intravenske infuzije od 10 mg/kg kod dece mlađe od 1 godine u poređenju sa 7,2 mg/L (u opsegu 4,7-11,8 mg/L) kod dece uzrasta 1-5 godina. Vrednosti PIK su bile 17,4 mg*h/L (u opsegu 11,8-32,0 mg*h/L) i 16,5 mg*h/L (u opsegu 11,0-23,8 mg*h/L) u pomenutim starosnim grupama.

Ove vrednosti su unutar raspona prijavljenog kod odraslih osoba u terapijskim dozama. Na osnovu populacionim farmakokinetičkim analizama pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđa se da je srednje poluvreme eliminacije približno 4-5 sati, a bioraspoloživost ciprofloksacina, u obliku oralne suspenzije varira u rasponu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne-klinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala, ili reproduktivnom toksičnošću.

Kao i veliki broj drugih hinolona, ciprofloksacin je fototoksičan pri primeni na životinjama u klinički relevantnim nivoima izloženosti. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slaba fotomutagena ili fotokancerogena dejstva ciprofloksacina *in vitro* i u eksperimentima na životinjama. Ovaj efekat je uporediv sa ostalim inhibitorima giraze.

Artikularna tolerantnost:

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

skrob, kukuruzni
celuloza, mikrokristalna
povidon
krospovidon
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
talk
magnezijum-stearat
hipromeloza
makrogol 6000
titan-dioksid
dimetikon

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PVDC-AL materijala sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta od 500 mg i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE PHARMACEUTICAL D.O.O. BEOGRAD
Ustanička 17, Beograd

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

Broj dozvole za lek Ciproave, 500 mg, film tableta:
515-01-00265-18-003

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

Datum dozvole za lek Ciproave, 500 mg, film tableta:
09.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.