

## САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

### 1. ИМЕ ЛЕКА

Citeral® 100 mg/10 mL концентрат за раствор за инфузију.

INN: ciprofloksacin

### 2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

10 mL концентрата за раствор за инфузију (1 ампула) садржи 100 mg ципрофлоксацина.

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Концентрат за раствор за инфузију.

Бистар, слабозжута раствор.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

#### 4.1. Терапијске индикације

Лек Citeral концентрат за раствор за инфузију, је индикован за лечење следећих инфекција (видети одељке 4.4 и 5.1). Пре започињања терапије посебну пажњу обратити на доступне информације о резистенцији бактерија на ципрофлоксацин.

Узети у обзир званичне водиче о правилној употреби антибиотика.

#### *Одрасли*

- Инфекције доњих делова респираторног тракта изазване Грам-негативним бактеријама
  - Егзацербација хроничне опструктивне болести плућа
  - Бронхопулмоналне инфекције (код оболелих од цистичне фиброзе или особа са бронхиектазијама)
  - Пнеумонија
- Хронични супуративни отитис медиа
- Акутна егзацербација хроничног синуситиса, посебно узрокована Грам-негативним бактеријама
- Инфекције уринарног тракта
- Инфекције гениталног тракта
  - Епидидимо-орхитис укључујући оне случајеве узроковане бактеријом *Neisseria gonorrhoeae*, која је осетљива на ципрофлоксацин
  - Пелвична инфламаторна болест укључујући оне случајеве узроковане бактеријом *Neisseria gonorrhoeae*, која је осетљива на ципрофлоксацин
- Инфекције гастроинтестиналног тракта (нпр. путничка дијареја)
- Интраабдоминалне инфекције
- Инфекције коже и меких ткива узроковане Грам-негативним бактеријама
- Малигни отитис екстерна
- Инфекције костију и зглобова
- Инхалациони антракс (профилактика након излагања патогену и лечење).

Ципрофлоксацин може да се користи за лечење пацијената са неутропенијом који имају грозницу за коју се сумња да је последица бактеријске инфекције.

#### Деца и адолесценти

- Бронхо-пулмоналне инфекције код пацијената са цистичном фиброзом, узроковане бактеријом *Pseudomonas aeruginosa*
- Компликоване инфекције уринарног тракта и пијелонефритис
- Инхалациони антракс (профилактика након излагања патогену и лечење).

Ципрофлоксацин се може користити за лечење тешких облика инфекције код деце и адолесцената, у случајевима где се сматра да је то неопходно.

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

## 4.2. Дозирање и начин примене

### Дозирање

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

Дужина терапије зависи од тежине инфекције и клиничког и бактериолошког тока болести.

Након започињања лечења интравенском применом ципрофлоксацина, може се, по одлуци лекара, уколико је индиковано, прећи на оралну терапију, таблете или суспензију. Што је пре могуће треба са интравенске примене прећи на оралну примену лека.

У тешким случајевима или уколико пацијент није у стању да узима таблете (нпр. пацијенти на ентералној исхрани), лечење се може наставити интравенском терапијом, све док се не стекну могућности за оралну примену лека.

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

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

### Одрасли

Индикације		Дневне дозе (у mg)	Укупно трајање лечења (укључујући и, што је пре могући, прелазак на оралну терапију)
Инфекције доњих делова респираторног тракта		400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	7-14 дана
Инфекције горњих делова респираторног тракта	Акутна егзацербација хроничног синуситиса	400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	7-14 дана
	Хронични супуративни отитис медиа	400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	7-14 дана

	Малигни отитис екстерна	400 mg три пута дневно	28 дана до 3 месеца
Инфекције уринарног тракта (видети одељак 4.4)	Компликовани и некомпликовани пијелонефритис	400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	7-21 дана, у појединим ситуацијама лечење може да траје и дуже од 21 дана (нпр. апсцес)
	Простатитис	400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	2-4 недеље (акутни)
Инфекције гениталног тракта	Епидидимо-орхитис и пелвична инфламаторна болест	400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	најмање 14 дана
Инфекције гастроинтестиналног тракта и интраабдоминалне инфекције	Дијареја узрокована бактеријским патогенима укључујући <i>Shigella spp.</i> (осим <i>Shigella dysenteriae</i> тип I) и емпиријско лечење тежих облика путничке дијареје	400 mg два пута дневно	1 дан
	Дијареја узрокована патогеном <i>Shigella dysenteriae</i> тип I	400 mg два пута дневно	5 дана
	Дијареја узрокована патогеном <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg два пута дневно	3 дана
	Тифоидна грозница	400 mg два пута дневно	7 дана
	Интраабдоминалне инфекције узроковане Грам-негативним бактеријама	400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	5-14 дана
Инфекције коже и меких ткива		400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	7-14 дана
Инфекције костију и зглобова		400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	максимално 3 месеца
Пацијенти са неутропенијом који имају грозницу за коју се сумња да је узрокована бактеријском инфекцијом (ципрофлоксацин истовремено треба дати са још неким антибиотиком у складу са званичним водичем)		400 mg два пута дневно до 400 mg три пута дневно	Терапију треба наставити у току целог периода док постоји неутропенија
Инхалациони антракс (профилактика након излагања патогену и лечење), код особа које захтевају парентералну примену лека (терапију је потребно започети што је пре могуће након суспектног или потврђеног излагања патогену)		400 mg два пута дневно	60 дана од потврде излагања бактерији <i>Bacillus anthracis</i>

#### Деца и адолесценти

Индикације	Дневна доза (у mg)	Укупно трајање лечења (укључујући и, што је пре могући, прелазак на оралну)
------------	--------------------	---

		терапију)
Цистична фиброза	10 mg/kg телесне масе три пута дневно, максимално 400 mg по дози	10 до 14 дана
Компликоване инфекције уринарног тракта и пијелонефритис	6-10 mg/kg телесне масе три пута дневно, максимално 400 mg по дози	10 до 21 дан
Инхалациони антракс (профилактика након излагања патогену и лечење), код особа које захтевају парентералну примену лека (терапију је потребно започети што је пре могуће након суспектног или потврђеног излагања патогену)	10-15 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 400 mg по дози	60 дана од потврде излагања бактерији <i>Bacillus anthracis</i>
Други тешки облици инфекција	10 mg/kg телесне масе три пута дневно, максимално 400 mg по дози	У зависности од типа инфекције

#### *Геријатријски пацијенти*

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

#### *Пацијенти са оштећеном функцијом бубрега и јетре*

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

<b>Клиренс креатинина (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Серумски креатинин (mikromol/L)</b>	<b>Интравенска доза (mg)</b>
> 60	< 124	Видети уобичајено дозирање
30-60	124 до 168	200-400 mg на сваких 12 сати
< 30	> 169	200-400 mg на сваких 24 сати
Пацијенти на хемодијализи	> 169	200-400 mg на свака 24 сата (након дијализе)
Пацијенти на перитонеалној дијализи	> 169	200-400 mg на свака 24 сата

Код пацијената са оштећеном функцијом јетре није потребно подешавање дозе.

Није утврђено дозирање код деце са оштећеном функцијом бубрега/јетре.

#### Начин примене

Пре употребе проверити изглед лека, да ли је концентрат за раствор за инфузију бистар и не користити га уколико је замућен, има талога или је променио боју.

Пре примене у облику инфузије, концентрат за раствор за инфузију (10 mg/mL) треба растворити у инфузионом раствору (0,9% NaCl или 5% раствор глукозе).

Лек се даје у интравенској инфузији. Код деце, препоручено трајање инфузије је 60 минута.

Код одраслих се препоручује примена у спорој интравенској инфузији у трајању од 60 минута уколико се ципрофлоксацин даје у дози од 400 mg, и у трајању од 30 минута уколико се даје у дози од 200 mg. Спора инфузија у велике вене смањује нелагодност пацијенту и редукује ризик од иритације вене.

Производ не треба мешати са другим лековима који су хемијски или физички нестабилни на pH 3,5-4,2 (видети одељак 6.2).

### 4.3. Контраиндикације

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

### 4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

#### Анеуризма и дисекција аорте

У епидемиолошким студијама пријављен је повећан ризик од анеуризме и дисекције аорте након узимања флуорохинолона, посебно код популације старијих.

Стога се флуорохинолони смеју примењивати само након пажљиве процене односа користи и ризика и након разматрања других терапијских опција код пацијената са анеуризматском болешћу у породичној анамнези или код пацијената којима је претходно дијагностикована анеуризма и/или дисекција аорте или код којих постоје други фактори ризика или стања која представљају предиспозицију за анеуризму и дисекцију аорте (нпр. *Marfan*-ов синдром, васкуларни облик *Ehlers-Danlos*-овог синдрома, *Takayasu*-ов артеритис, артеритис циновских ћелија артерија, *Behçet*-ова болест, хипертензија, позната атеросклероза).

Пацијентима треба саветовати да се у случају изненадног бола у пределу абдомена, груди или леђа одмах обратe лекару у хитној медицинској служби.

#### Тешке инфекције и мешовите инфекције са Грам-позитивним и анаеробним патогенима

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

#### Стрептококне инфекције (*Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин се не препоручује у терапији стрептококних инфекција због неефикасности.

#### Инфекције гениталног тракта

Епидидимо-орхитис и пелвична инфламаторна болест могу бити проузроковани флуорохинолон-резистентним сојевима *Neisseria gonorrhoeae*.

Код ових инфекција, емпиријску примену ципрофлоксацина треба размотрити само у комбинацији са другим одговарајућим антибактеријским леком (нпр. цефалоспорином), осим уколико се ципрофлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae* може искључити. Уколико се клиничко побољшање не постигне након 3 дана терапије, потребно је размотрити друге терапијске могућности.

#### Инфекције уринарног тракта

Резистенција бактерије *Escherichia coli*, најчешћег узрочника уринарних инфекција на флуорохинолоне варира унутар Европске уније. Потребно је да прописивач узме у обзир локалну преваленцу резистенције *Escherichia coli* на флуорохинолоне.

#### Интра-абдоминалне инфекције

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

#### Путничка дијареја

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

#### Инфекције костију и зглобова

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

### Инхалациони антракс

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

### Деца и адолесценти

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

Испитивања су показала да примена ципрофлоксацина може проузроковати артропатију у зглобовима који носе масу тела код незрелих животиња. Изведена је рандомизована, двоструко слепа студија која је пратила употребу ципрофлоксацина код деце (ципрофлоксацин: n=335, средње године = 6,3; контрола: n=349, средње године = 6,2; распон година = 1 до 17). Резултати су показали инциденцу суспектне артропатије проузроковане леком (различиту од клиничких знакова и симптома повезаних са зглобом) до 42-ог дана 7,2% и 4,6%. Инциденца суспектне леком-проузроковане артропатије након 1-годишњег праћења била је 9,0%, односно 5,7%. Повећање суспектне леком проузроковане артропатије током времена није било статистички значајно између ове две групе.

Одлуку о примени терапије треба донети након пажљиве процене односа корист/ризик, због могућих нежељених дејстава на зглобове и/или околно ткиво (видети одељак 4.8).

### Бронхо-пулмоналне инфекције код цистичне фиброзе

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

### Компликоване инфекције уринарног тракта и пијелонефритис

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

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

### Остале специфичне тешке инфекције

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

Употреба ципрофлоксацина за специфичне тешке инфекције, које нису горе поменуте, није проучавана у клиничким студијама, а клиничко искуство је ограничено. Због тога је потребан опрез када се лече пацијенти са овим инфекцијама.

### Преосетљивост

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

### Коштано-мишићни систем

У принципу, ципрофлоксацин не треба користити код пацијената са историјом болести/поремећаја тетива повезаних са применом хинолона. Међутим, у веома ретким ситуацијама, након микробиолошке потврде и евалуације односа корист/ризик, ципрофлоксацин се може прописати овим пацијентима за терапију одређених тешких инфекција, нарочито после неуспеха стандардне терапије или бактеријске резистенције, када микробиолошки подаци могу оправдати примену ципрофлоксацина.

Тендинитис и руптура тетиве (нарочито Ахилове тетиве), понекад билатералне, могу настати у првих 48 сати терапије ципрофлоксацином. Инфламација и руптура тетиве могу настати чак и неколико месеци након прекида терапије. Ризик од настанка тендопатије је повећан код старих или код пацијената који су истовремено на терапији кортикостероидима (видети одељак 4.8).

На било који знак тендинитиса (нпр. болни оток, инфламација), терапију ципрофлоксацином треба прекинути. Потребно је мировање захваћеног екстремитета.

Ципрофлоксацин треба са опрезом користити код пацијената са мијастенијом гравис (видети одељак 4.8).

#### Поремећаји вида

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

#### Фотосензитивност

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

#### Централни нервни систем

Хинолони, укључујући ципрофлоксацин, могу бити окидач за настанак конвулзија или могу смањити праг за настанак конвулзија. Забележени су случајеви статус епилептикуса. Ципрофлоксацин треба користити са опрезом код пацијената са поремећајима ЦНС-а који могу бити предиспозиција за настанак конвулзија. У случају појаве конвулзија, терапију ципрофлоксацином треба прекинути (видети одељак 4.8). Могу се појавити психијатријске реакције, чак и након прве примене ципрофлоксацина. У ретким случајевима, депресија или психоза могу прогредирати до суицидалних идеја/мисли, које могу кулминирати до покушаја самоубиства или самоубиства. У овим случајевима треба прекинути терапију ципрофлоксацином.

Пријављивани су случајеви полинеуропатије (базирани на неуролошким симптомима као што су бол, осећај пецкања, сензорни поремећаји и мишићна слабост, који се могу јавити самостално или удружено са другим симптомима) код пацијената који су примали ципрофлоксацин. Терапију ципрофлоксацином треба прекинути уколико пацијент осети симптоме неуропатије, укључујући бол, пецкање, осећај мравињања, утрнулост, и/или слабост, у циљу превенције развоја иреверзибилног стања (видети одељак 4.8).

#### Кардиолошки поремећаји

Потребан је опрез код употребе флуорохинолона, укључујући и ципрофлоксацин, код пацијената са познатим факторима ризика за пролонгацију QT интервала као што су:

- конгенитални дуги QT синдром
- истовремена употреба лекова који продужавају QT интервал (нпр. антиаритмици класе IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди и антипсихотици)
- некоригован елекролитни дисбаланс (нпр. хипокалемија, хипомагнезинемија)
- срчана обољења (нпр. срчана инсуфицијенција, инфаркт миокарда, брадикардија)

Старији пацијенти и особе женског пола могу бити више осетљиви на QT-пролонгацију изазвану лековима. Стога је потребан опрез код употребе флуорохинолона, укључујући и ципрофлоксацин, код ових група пацијената (видети одељак 4.2 - геријатријски пацијенти, одељак 4.5, одељак 4.8 и одељак 4.9).

#### Дисгликемија

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

#### Гастроинтестинални систем

Појава тешке и упорне дијареје током или након завршетка терапије (неколико недеља после терапије) могу указати на колитис проузрокован антибиотикима (животно-угрожавајући са могућим фаталним исходом). У овим случајевима потребно је одмах прекинути терапију ципрофлоксацином и применити одговарајућу терапију. Антиперисталтици су контраиндиковани.

### Ренални и уринарни систем

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

### Оштећена ренална функција

С обзиром да се ципрофлоксацин у великој мери излучује непромењен путем бубрега, потребно је прилагођавање дозе код пацијената са оштећеном реналном функцијом као што је описано у одељку „Дозирање и начин примене”, да би се избегле нежељене реакције настале због акумулације ципрофлоксацина.

### Хепатобилијарни систем

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

### Дефицијенција глукозо-6-фосфат дехидрогеназе

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

### Резистенција

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

### Цитохром P450

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

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

### Метотрексат

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

### Интеракције са лабораториским тестовима

*In-vitro* активност ципрофлоксацина против *Mycobacterium tuberculosis* може бити лажно негативна у узорцима узетим од пацијената који у том моменту узимају ципрофлоксацин.

### Реакција на месту примене

Запажена је локална реакција на месту интравенске примене. Ове реакције су чешће уколико је трајање инфузије краће од 30 минута. Ово може изгледати као локална кожна реакција која се повлачи убрзо након завршетка инфузије. Следећа интравенска примена није контраиндикована, изузев уколико се реакција враћа или погоршава.

## **4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција**

### **Ефекти других производа на ципрофлоксацин:**

#### Лекови за које се зна да продужавају QT интервал



Као и други флуорохинолони, ципрофлоксацин треба опрезно користити код пацијената који су на терапији лековима за које се зна да продужавају QT интервал (нпр. антиаритмици класе IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видети одељак 4.4).

#### Пробенецид

Пробенецид утиче на реналну секрецију ципрофлоксацина. Упоредна примена пробенецида и ципрофлоксацина доводи до повећања плазматских концентрација ципрофлоксацина.

#### Ефекти ципрофлоксацина на друге лекове:

##### Тизанидин

Тизанидин се не сме примењивати истовремено са ципрофлоксацином (видети одељак 4.3). У клиничкој студији на здравим добровољцима, постојала је повећана концентрација тизанидина у серуму (7-струко повећање  $C_{max}$ , распон: 4-21 пута; 10-струко повећање површине испод криве, распон: 6-24 пута) када је примењиван истовремено са ципрофлоксацином. Повећане вредности концентрације тизанидина у серуму могу потенцирати хипотензивне и седативне ефекте.

##### Метотрексат

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

##### Теофилин

Истовремена примена ципрофлоксацина и теофилина може довести до повећања концентрације теофилина у серуму. Ово може довести до потенцијално животно-угрожавајућих или фаталних теофилином индукованих нежељених ефеката. Према томе, потребно је праћење концентрације теофилина у серуму и по потреби смањивање дозе теофилина (видети одељак 4.4).

##### Остали деривати ксантина

Истовремена примена ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифилина (окспентифилина) доводи до повећања серумске концентрације ових деривата ксантина.

##### Фенитоин

Истовремена употреба ципрофлоксацина и фенитоина може довести до повећања или редукције серумског нивоа фенитоина. Потребно је праћење серумских концентрација.

##### Циклоспорин

Запажено је пролазно повећање концентрације креатинина у серуму при истовременој примени ципрофлоксацина и циклоспорина. Због тога је потребна редовна контрола (два пута недељно) концентрације серумског креатинина код ових пацијената.

##### Орални антикоагуланси (антагонисти витамина К)

При истовременој употреби, ципрофлоксацин може потенцирати антикоагулантне ефекте антагониста витамина К. Ризик може да варира у зависности од врсте инфекције, узраста и општег статуса пацијента, тако да је тешко проценити утицај ципрофлоксацина на повећање INR (*international normalized ratio*). Препоручује се периодично праћење INR-а током и кратко након истовремене примене ципрофлоксацина и антагониста витамина К (као што су варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

##### Дулоксетин

Клиничке студије су показале да истовремена употреба дулоксетина са снажним инхибиторима CYP450 1A2 изоензима, као што је флувоксамин, може довести до повећања површине испод криве и  $C_{max}$  дулоксетина. Слични ефекти се могу очекивати при истовременој примени са ципрофлоксацином, мада нема доступних клиничких података (видети одељак „Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека”).

##### Ропинирол

Клиничка студија је показала да истовремена употреба ропинирола (умереног инхибитора CYP450 1A2 изоензима) и ципрофлоксацина доводи до повећања  $C_{max}$  и ПИК ропинирола за 60% и 84%, респективно. Стога се препоручује мониторинг дозно-зависних нежељених дејстава и адекватно прилагођавање дозе ропинирола, током и непосредно након коадминистрације ципрофлоксацина (видети одељак 4.4).

##### Лидокаин

Код здравих добровољаца је показано да при истовременој примени лидокаина и ципрофлоксацина, умереног инхибитора CYP450 1A2 изоензима, долази до редукције клиренса интравенски примењеног лидокаина за 22%. Иако је терапија лидокаином добро подношена, могућа је интеракција са појавом нежељених дејстава при истовременој примени са ципрофлоксацином.

#### Клозапин

Након истовремене примене 250 mg ципрофлоксацина и клозапина током 7 дана, серумске концентрације клозапина и N-десметилклозапина биле су повећане за 29% и 31%, респективно. Саветује се клинички надзор и адекватно прилагођавање дозе клозапина током и непосредно након истовремене примене ципрофлоксацина (видети одељак 4.4).

#### Силденафил

$C_{max}$  и површина испод криве силденафила били су повећани приближно два пута код здравих добровољаца након примене оралне дозе од 50 mg са 500 mg ципрофлоксацина. Стога, ципрофлоксацин треба опрезно прописивати код пацијената на терапији силденафилом, узимајући у обзир однос користи и ризика.

#### Агомелатин

У клиничким студијама, показано је да флувоксамин, као снажан инхибитор CYP450 1A2 изоензима, значајно инхибира метаболизам агомелатина доводећи до 60 пута веће изложености агомелатину. Иако не постоје доступни клинички подаци за могућу интеракцију са ципрофлоксацином, умереним инхибитором CYP450 1A2, слични ефекти се могу очекивати при истовременој примени (видети “Цитохром P450”, у одељку 4.4 Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека).

#### Золпидем

Истовремена примена ципрофлоксацина може повећати ниво золпидема у крви. Не препоручује се истовремена употреба.

### 4.6. Плодност, трудноћа и дојење

#### Трудноћа

Доступни подаци о примени ципрофлоксацина код трудница нису показали малформације или фето/неонаталну токсичност. Студије на животињама нису показале директне или индиректне штетне ефекте на репродуктивну токсичност. Код младих и пренаталних животиња изложених хинолонима, забележени су ефекти на незрелу хрскавицу, тако да се не може искључити оштећење зглобне хрскавице код незрелих хуманих јединки/фетуса (видети одељак 5.3).

Због предострожности је потребно да се избегава примена ципрофлоксацина у трудноћи.

#### Лактација

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

### 4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Способност управљања возилима и руковања машинама може бити нарушена због неуролошких ефеката и утицаја на реакционо време.

### 4.8. Нежељена дејства

Најчешће пријављивана нежељена дејства су наузеја, дијареја, повраћање, пролазно повећање вредности трансаминаза, осип и реакција на месту примене.

Нежељена дејства забележена током клиничких студија и постмаркетиншког праћења ципрофлоксацина су наведена у табели испод. Учесталост нежељених дејстава је приказана у табели испод (подаци се односе на оралну и интравенску примену ципрофлоксацина).

Класа система органа	Често $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Повремено $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Ретко $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$	Веома ретко $< 1/10000$	Непознато (не може се проценити на основу доступних података)
----------------------	--------------------------------------	--	---	----------------------------	--

<b>Инфекције и инфестације</b>		Суперинфекција гљивицама			
<b>Поремећаји крви и лимфног система</b>		Еозинофилија	Леукопенија, анемија, неутропенија, леукоцитоза, тромбоцитопенија тромбоцитемија	Хемолитичка анемија, агранулоцитоза, панцитопенија (животно угрожавајућа), депресија коштане сржи (животно угрожавајућа)	
<b>Поремећаји имунског система</b>			Алергијска реакција, алергијски едем/ангиоедем	Анафилактичка реакција, анафилактички шок (животно угрожавајући), (видети одељак 4.4), реакције налик серумској болести	
<b>Ендокрини поремећаји</b>					Синдром неодговарај ућег лучења антидиуретског хормона (SIADH)
<b>Поремећаји метаболизма и исхране</b>		Смањен апетит	Хипергликемија Хипогликемија (видети одељак 4.4)		
<b>Психијатријск и поремећаји</b>		Психомоторна хиперактивност/агитираност.	Конфузност и дезоријентисаност, анксиозна реакција, абнормални снови, депресија (која потенцијално може да кулминира до суицидалних идеја/ мисли или покушају самоубиства и суицида) (видети одељак 4.4) халуцинације	Психотична реакција (која потенцијално може да кулминира до суицидалних идеја/ мисли или покушају самоубиства и суицида) (видети одељак 4.4)	Манија, хипоманија
<b>Поремећаји нервног система</b>		Главобоља, вртоглавица, поремећаји спавања, поремећаји укуса.	Парестезија и дизестезија, хипоестезија, тремор, конвулзивни напади	Мигрена, поремећај координације, поремећај хода, поремећај мирисног нерва,	Периферна неуропатија и полинеуропатија (видети

			(укључујући статус епилептикус), (видети одељак 4.4) вертиго.	интракранијална хипертензија и псеудотумор мозга.	одељак 4.4)
<b>Поремећаји ока</b>			Поремећаји вида (нпр. диплопија).	Поремећај перцепција боја.	
<b>Поремећаји уха и лабиринта</b>			Тинитус, губитак слуха/оштећење слуха		
<b>Кардиолошки поремећаји</b>			Тахикардија		Вентрикуларна аритмија, „torsades de pointes“ (превасходно код особа са факторима ризика за QT пролонгацију), QT пролонгацију (што се види на EKG-у (видети одељке 4.4 и 4.9)
<b>Васкуларни поремећаји</b>			Вазодилатација, хипотензија, синкопа	Васкулитис	
<b>Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји</b>			Диспнеја (укључујући и астму)		
<b>Гастроинтестинални поремећаји</b>	Мучнина, дијареја	Повраћање, гастроинтестинални и абдоминални бол, диспепсија, флатуленција	Колитис проузрокован антибиотцима (ретко са фаталним исходом) (видети одељак 4.4)	Панкреатитис	
<b>Хепатобилијарни поремећаји</b>		Повишене вредности трансаминаза, повишен билирубин	Оштећење функције јетре, холестатска жутица, хепатитис.	Некроза јетре (веома ретко прогредира до животно угрожавајуће инсуфицијенције јетре) (видети	

				одељак 4.4)	
<b>Поремећаји коже и поткожног тквива</b>		Осип, пруритус, уртикарија	Фотосензитивна реакција (видети одељак 4.4)	Петехије, еритема мултиформе, erythema nodosum, Stevens-Johnson-ов синдром (потенцијално животно угрожавајући), токсична епидермална некролиза (потенцијално животно угрожавајућа)	Акутна генерализов ана егзантемато зна пустулоза (AGEP), реакција на лек са еозинофилиј ом и системским симптомима (DRESS)
<b>Поремећаји мишићно- коштаног система и везивног тквива</b>		Коштано- мишићни бол (нпр. бол у екстремитетим а, бол у леђима, бол у грудима), артралгија	Мијалгија, артритис, повећан мишићни тонус и грчеви	Мишићна слабост, тендинитис, руптура тетива (посебно Ахилове тетиве), (видети одељак 4.4) егзацербација симптома миастеније гравис), (видети одељак 4.4)	
<b>Поремећаји бубрега и уринарног система</b>		Оштећење функције бубрега	Ренална инсуфицијенција, хематурија, кристалурија (видети одељак 4.4) тубулоинтерстици јални нефритис		
<b>Општи поремећаји и реације на месту примене</b>	Реакција на месту ињекције или инфузије (само за интравен ску примену)	Астенија, грозница	Едем, Знојење (хиперхидроза)		
<b>Испитивања</b>		Повећање вредности алкалне фосфатазе у крви	Повећање амилазе		Повећања INR (international normalized ratio) (код пацијената на терапији антагонисти ма витамина К)

Следећа нежељена дејства се налазе у категорији са већом учесталашћу у популацији пацијената који примају само интравенски ципрофлоксацин или код оних који прво примају ципрофлоксацин интравенски, а затим орално:

Честа	Повраћање, пролазни пораст вредности трансaminaза, осип.
Повремена	Тромбоцитопенија, тромбоцитемија, конфузија и дезоријентација, халуцинације, парестезија и дизестезија, конвулзивни напади, вертиго, поремећаји вида, губитак слуха, тахикардија, вазодилатација, хипотензија, пролазно оштећење јетре, холестатска жутица, ренално оштећење, едем.
Ретка	Панцитопенија, депресија коштане сржи, анафилактични шок, психотичне реакције, мигрена, поремећаји мирисног нерва, оштећење слуха, васкулитис, панкреатитис, некроза јетре, петехије, руптура тетиве.

#### Педијатријски пацијенти

Инциденца артропатије, која је горе наведена, се односи на податке запажене у студијама на одраслима. Код деце артропатија је пријављивана са учесталашћу често (видети одељак 4.4).

#### Пријављивање нежељених реакција

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

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

### **4.9. Предозирање**

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

Симптоми предозирања су вртоглавица, тремор, главобоља, умор, конвулзије, халуцинације, конфузија, абдоминални дискомфорт, ренално и хепатичко оштећење, кристалурија и хематурија. Забележена је реверзибилна ренална токсичност.

Поред рутинских ургентних мера, потребно је праћење бубрежне функције, праћење уринарног рН и киселости, ако је потребно, ради превенције кристалурије. Антациди који садрже калцијум или магнезијум, теоретски могу редуковати ресорпцију ципрофлоксацина код предозирања. Пацијенте треба добро хидрирати.

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

У случају предозирања потребно је применити симптоматску терапију. Треба спровести ЕКГ мониторинг због могуће пролонгације QT интервала.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ**

### **5.1. Фармакодинамски подаци**

**Фармакотерапијска група:** Флуорохинолони  
**АТЦ шифра:** J01MA02

### Механизам дејства:

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

### Однос фармакокинетики и фармакодинамике (FK/FD)

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

### Механизам резистенције:

*In-vitro* резистенција на ципрофлоксацин се може стећи кроз постепен процес мутације циљног места на ДНК гирази и топоизомеразе IV. Степен укрштене резистенције између ципрофлоксацина и других флуорохинолона је варијабилан. Једна мутација не мора да доведе до клиничке резистенције, али мултипле мутације, у принципу, доводе до клиничке резистенције на многе или све активне супстанце у оквиру класе ових лекова.

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

### Спектар антибактеријске активности:

Дате су граничне вредности које раздвајају осетљиве сојеве од сојева са интермедијарном осетљивошћу, као и сојеве са интермедијарном осетљивошћу од резистентних сојева:

### EUCAST препоруке

Микроорганизми	Осетљиви	Резистентни
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
Граничне вредности које нису везане за врсту *	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

<sup>1</sup> *Staphylococcus* spp. Граничне вредности за ципрофлоксацин се односе на високе дозе.

\* Граничне вредности не везане за врсту су углавном одређене на основу односа *FK/FD* података и независне су од МИС дистрибуције за специфичне врсте. Оне се користе само за врсте за које није дата специфична гранична вредност за врсту, а не за оне врсте где се тестови осетљивости не препоручују.

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

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

<b>УОБИЧАЈЕНО ОСЕТЉИВЕ ВРСТЕ</b>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitides</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ВРСТЕ КОД КОЈИХ СТЕЧЕНА РЕЗИСТЕНЦИЈА МОЖЕ БИТИ ПРОБЛЕМ</b>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> * (2)
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter spp.</i> + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i>



<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>ПРИРОДНО РЕЗИСТЕНТНИ ОРГАНИЗМИ</b>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> Изузев оних горе наведених
<u>Други микроорганизми</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Клиничка ефикасност је потврђена за осетљиве сојеве у одобреним клиничким индикацијама + Ниво резистенције $\geq 50\%$ у једној или више ЕУ земаља ( $\$$ ): Природно интермедијарна осетљивост у одсуству стеченог механизма резистенције (1): Спроведене су студије на експерименталним животињама инфицираним инхалацијом <i>Bacillus anthracis</i> спорама; ове студије су показале да антибиотици примењени рано након експозиције омогућавају да не дође до испољавања болести уколико је терапија усмерена да смањи број спора у организму испод инфективне дозе. Препоручена доза код људи се базира првенствено на <i>in vitro</i> осетљивости и на експерименталним подацима добијеним на животињама, уз ограничене податке на људима. Дво-месечна терапија одраслих особа оралним ципрофлоксацином у дози од 500 mg два пута дневно, се сматра ефикасном дозом у превенцији инфекције антракса код људи. Ординирајући лекар треба да се придржава националних и/или интернационалних докумената који се односе на терапију антракса. (2): Метицилин-резистентни <i>S. aureus</i> веома често показује ко-резистенцију на флуорохинолоне. Степен резистенције на метицилин је око 20 до 50 % међу свим <i>Staphylococcal</i> врстама и обично је виши у болничким изолатима.

## 5.2. Фармакокинетички подаци

### Ресорпција

Након интравенске инфузије ципрофлоксацина у просеку максимална концентрација се постиже на крају инфузије. Фармакокинетика је линеарна у дозном опсегу до 400 mg, примењено интравенски. Поређењем фармакокинетичких параметара код примене 2 и 3 пута на дан, интравенски дозни режим није показао акумулацију ципрофлоксацина и његових метаболита.

60-то минутна интравенска инфузија од 200 mg ципрофлоксацина или 250 mg орално примењеног ципрофлоксацина, оба дата на сваких 12 сати, довели су до идентичне површине испод криве (ПИК).

60-то минутна интравенска инфузија од 400 mg ципрофлоксацина на сваких 12 сати била је еквивалентна оралној дози од 500 mg на сваких 12 сати у погледу површине испод криве.

Интравенском дозом од 400 mg, примењеном током 60 минута на сваких 12 сати, достиже се слична  $C_{max}$  као и применом оралне дозе од 750 mg.

60-то минутна интравенска инфузија од 400 mg ципрофлоксацина, дата на сваких 8 сати, била је идентична као орална доза од 750 mg примењена на 12 сати, у погледу површине испод криве.

### Дистрибуција

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

Ципрофлоксацин достиже високе концентрације у различитим ткивима као што су плућа (епителијална течност, алвеоларни макрофаги, узорак ткива), синуси, запаљене лезије и урогенитални тракт (урин, простата, ендометријум) где укупна концентрација превазилази оне које се достижу у плазми.

### Биотрансформација

Забележане су ниске концентрације четири метаболита: дезетиленципрофлоксацин (М1), сулфоципрофлоксацин (М2), оксоципрофлоксацин (М3) и формилципрофлоксацин (М4). Метаболити *in-vitro* показују антимикробну активност, али у nižем степену него неметаболисана супстанца.

Ципрофлоксацин је умерен инхибитор СYP 450 1A2 изоензима.

### Елиминација

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

Екскреција ципрофлоксацина (% дозе)		
	Интравенска примена	
	Урин	Фецес
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболити (М1-М4)	9,5	2,6

Ренални клиренс је између 180-300 mL/kg/h, а укупни клиренс између 480-600 mL/kg/h. Ципрофлоксацин подлеже и гломеруларној филтрацији и тубуларној секрецији. Тешко оштећење реналне функције доводи до повећања полувремена елиминације до 12 часова.

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

1% дозе се излучује билијарним путем. Ципрофлоксацин је присутан у жучи у високим концентрацијама.

### Педијатријски пацијенти

Фармакокинетички подаци у педијатријској популацији су ограничени.

У студији на деци  $C_{max}$  и ПИК нису били зависни од узраста (изнад 1 године живота). Није запажено значајно повећање  $C_{max}$  и ПИК након поновљеног дозирања (10 mg/kg три пута дневно).

Код десеторо деце са тешком сепсом  $C_{max}$  била је 6,1 mg/L (опсег 4,6-8,3 mg/L) након једночасовне интравенске инфузије од 10 mg/kg код деце млађе од 1 године, у поређењу са 7,2 mg/L (опсег 4,7-11,8 mg/L) код деце узраста од 1 до 5 година. Вредности ПИК-а биле су 17,4 mg\*h/L (опсег 11,8-32,0 mg\*h/L) и 16,5 mg\*h/L (опсег 11,0-23,8 mg\*h/L) у поменутиим узрасним групама.

Ове вредности су у опсегу забележаним за одрасле, при терапеутским дозама. Базирано на популационим фармакокинетичким анализама педијатријских пацијената са различитим инфекцијама, предвиђено средње полувреме елиминације код деце је приближно 4-5 сати, а биорасположивост оралне суспензије у опсегу од 50 до 80%.

### **5.3. Претклинички подаци о безбедности лека**

Претклинички подаци не указују на посебна оштећења код људи, базирано на конвенционалним студијама токсичности појединачне дозе, токсичности при поновљеном дозирању, карциногеног потенцијала или репродуктивне токсичности.

Као и бројни други хинолони, ципрофлоксацин је фототоксичан код животиња при клинички релевантним нивоима експозиције. Подаци о фотомутагености/фотокарциногености показују слаб фотомутагени и фототуморогени ефекат ципрофлоксацина *in-vitro* и у експериментима на животињама. Овај ефекат је био компарабилан са ефектима других гираза инхибитора.

#### Артикуларна толерабилност

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

## **6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ**

### **6.1. Листа помоћних супстанци**

Млечна киселина;  
Вода за ињекције.

### **6.2. Инкомпатибилност**

Овај лек се не сме мешати са другим лековима осим оних који су поменути у одељку 6.6. Уколико компатибилност са другим растворима/лековима није потврђена, инфузиони раствор се мора увек примењивати одвојено. Визуелни показатељи инкомпатибилности су нпр. преципитација, замућеност и обезбојење раствора. Инкомпатибилност се јавља са свим инфузионим растворима/лековима који су физички или хемијски нестабилни при рН раствора (нпр. пеницилини, хепарин раствори), посебно у комбинацији са растворима прилагођеним алкалној рН вредности (рН вредност раствора ципрофлоксацина: 3,5-4,2).

### **6.3. Рок употребе**

Три (3) године.  
Након разблаживања лек употребити одмах.

### **6.4. Посебне мере опреза при чувању**

Овај лек не захтева посебне температурне услове чувања. Чувати у оригиналном паковању ради заштите од светлости.  
За услове чувања након разблаживања лека, видети одељак 6.3.

### **6.5. Природа и садржај паковања**

Унутрашње паковање је ампула од безбојног стакла у којој се налази 10 mL концентрата за раствор за инфузију. На ампули се налази керамички прстен за ломљење ампуле беле боје и идентификациони прстен плаве боје. Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 5 ампула у PVC улошку и Упутство за лек.

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

Пре примене ципрофлоксацин концентрата раствора за инфузију потребно га је разблажити инфузионим раствором (0,9% раствор NaCl или 5 % раствор глукозе).

Лек се даје у интравенској инфузији. Код одраслих се препоручује примена у спорој интравенској инфузији у трајању од 60 минута уколико се ципрофлоксацин даје у дози од 400 mg и у трајању од 30 минута уколико се даје у дози од 200 mg. Код деце, препоручено трајање инфузије је 60 минута. Спора инфузија у велику вену смањује нелагодност пацијенту и редукује ризик од иритације вене.

После разблаживања инфузију треба искористити одмах.

Лек не треба мешати са другим лековима који су хемијски или физички нестабилни при рН од 3,5-4,2 (видети одељак 6.2).

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

## **7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ**

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД

Праховска 3, Београд

## **8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

515-01-01360-18-001 од 15.03.2019.

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

Датум прве дозволе: 30.07.1998.

Датум последње обнове дозволе: 15.03.2019.

## **10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА**

Март, 2019