

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciprofloxacin Remedica, 250 mg, film tablete

Ciprofloxacin Remedica, 500 mg, film tablete

INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ciprofloxacin Remedica, 250 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži:

ciprofloksacin 250 mg
(u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida)

Ciprofloxacin Remedica, 500 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži:

ciprofloksacin 500 mg
(u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida)

Za liste svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ciprofloxacin Remedica, 250 mg, film tablete

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija nije namenjena deljenju tablete na jednake doze, već omogućava lakše gutanje podeljene tablete.

Ciprofloksacin, 500 mg, film tablete

Film tableta.

Duguljaste, na krajevima zaobljene, bikonveksne film tablete bele boje, sa jedne strane tablete je utisnuta oznaka "500", a sa druge podeona linija između oznaka "ZIN" i loga proizvođača.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ciprofloxacin Remedica, film tablete, su indikovane za lečenje sledećih infekcija (*videti odeljke 4.4 i 5.1*). Pre započinjanja terapije posebnu pažnju obratiti na dostupne informacije o rezistenciji bakterija na ciprofloksacin.

Uzeti u obzir zvanične vodiče o pravilnoj upotrebi antibiotika.

Odrasli

- Infekcije donjih delova respiratornog trakta izazvane Gram-negativnim bakterijama
 - egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. U terapiji egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća, ciprofloksacin treba primenjivati isključivo kada se primena drugih antibakterijskih lekova koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija smatra neadekvatnom.
 - bronho-pulmonalne infekcije (kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija)
 - pneumonija
- Hronični supurativni *otitis media*
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa, naročito ako je uzrokovana Gram-negativnim bakterijama
- Infekcije urinarnog trakta
 - nekomplikovani akutni cistitis. Kod nekomplikovanog akutnog cistitisa Ciprofloxacina Remedica treba primenjivati samo kada se primena drugih antibakterijskih lekova koji se uobičajeno preporučuju za terapiju ovih infekcija smatra neadekvatnom.
 - akutni pijelonefritis
 - komplikovane infekcije urogenitalnog 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 inflamatorna bolest uključujući i slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom *Neisseria*

gonorrhoeae

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

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

Deca i adolescenti

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

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

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

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

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

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

Odrasli

Indikacije		Dnevne doze (u mg)	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući početnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
Infekcije donjih delova respiratornog trakta		500 mg-750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih delova respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa	500 mg-750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Hronični supurativni <i>otitis media</i>	500 mg-750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Maligni <i>otitis externa</i>	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 meseca
Infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)	Nekomplikovani akutni cistitis	250 mg-500 mg dva puta dnevno	3 dana
		Kod žena u premenopauzi, može se primenjivati pojedinačna doza od 500 mg	
	Komplikovani cistitis, akutni pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Komplikovani pijelonefritis	500 mg-750 mg dva puta dnevno	Najmanje 10 dana, može biti produženo i na period duži od 21 dan u nekim specifičnim stanjima (kao što je apsces)
	Bakterijski prostatitis	500 mg-750 mg dva puta dnevno	2 do 4 nedelje (akutni) do 4 do 6 nedelja (hronični)
Infekcije genitalnog trakta	Gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (jedna doza)
	Epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna		

	bolest uključujući slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg - 750 mg dva puta dnevno	Najmanje 14 dana
Infekcije gastrointestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana patogenim bakterijama uključujući <i>Shigella spp.</i> (osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1) i empirijska terapija teških oblika putničke dijareje	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	Dijareja uzrokovana patogenom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	Dijareja uzrokovana patogenom <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	Tifoidna groznica	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg - 750 mg dva puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama		500 mg - 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		500 mg do 750 mg dva puta dnevno	maksimalno 3 meseca
Pacijenti sa neutropenijom koji imaju groznicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin istovremeno treba dati sa još nekim antibiotikom u skladu sa zvaničnim vodičem		500 mg do 750 mg dva puta dnevno	Terapiju treba nastaviti u toku celog perioda dok postoji neutropenija
Profilaksa invanzivnih infekcija uzrokovanih bakterijom <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (jedna doza)
Inhalacioni antraks - profilaksa nakon izlaganja patogenu i			

lečenje, kod osoba koje mogu da prime terapiju oralnim putem, kada je klinički opravdano Terapiju treba započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu.		500 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>
---	--	------------------------	--

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza (u mg)	Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući početnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 14 dana
Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis	10-20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 21 dan
Inhalacioni antraks - profilaksa nakon izlaganja patogenu i lečenje, kod osoba koje mogu da prime terapiju oralnim putem, kada je klinički opravdano. Terapiju treba započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu.	10-15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 500 mg po dozi	60 dana od potvrde izlaganja bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>
Ostale teške infekcije	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	U zavisnosti od tipa infekcije

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

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

Klirens kreatinina	Serumski kreatinin	Oralna doza (mg)
---------------------------	---------------------------	-------------------------

(mL/min/1,73 m ²)	(mikromol/L)	
>60	<124	Videti uobičajeno 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 (nakon dijalize)
Pacijenti na peritonealnoj dijalizi	>169	250-500 mg na svaka 24 sata

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Doziranje kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili oštećenjem funkcije jetre nije utvrđeno.

Način primene

Oralna primena.

Film tablete treba progutati cele sa malo tečnosti (ne žvakati). Mogu se uzimati nezavisno od obroka. Ukoliko se uzimaju na prazan stomak dolazi do brže resorpcije aktivne supstance. Ciprofloksacin tablete ne treba uzimati sa mlečnim proizvodima (npr. mleko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od pomorandže obogaćen kalcijumom) (videti odeljak 4.5).

U teškim 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.

Tablete ciprofloksacina ne treba drobiti i stoga nisu pogodne za lečenje odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji ne mogu da progutaju tablete. Kod ovih pacijenata može se koristiti druga formulacija (oralna suspenzija).

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

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu, ili druge hinolone ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1);
- istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu Ciprofloxacina Remedica treba izbegavati kod pacijenata sa istorijom ozbiljnih neželjenih reakcija u prošlosti kada su primenili hinolone ili fluorohinolone (videti odeljak 4.8). Lečenje ovakvih pacijenata sa Ciprofloxacina Remedica treba započeti samo u odsustvu alternativne terapije i nakon pažljivog razmatranja odnosa rizika i koristi (videti odeljak 4.3).

Teški oblici infekcija i mešovite infekcije izazvane Gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za lečenje teških infekcija i infekcija koje bi mogle biti izazvane Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod ovih infekcija istovremeno sa ciprofloksacinom je potrebno primeniti i druge odgovarajuće antibiotike.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest mogu biti uzrokovani bakterijom *N.gonorrhoeae* rezistentnom na fluorohinolone.

Zato, ciprofloksacin za lečenje gonokoknog uretritisa ili cervicitisa treba primeniti samo ukoliko se može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *N.gonorrhoeae*.

Za lečenje epididimo-orhitisa i pelvičnih inflamatornih bolesti, empirijski razmotriti primenu ciprofloksacina samo u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporin), osim ukoliko se može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *N.gonorrhoeae*. Ukoliko se nakon tri dana terapije ne postigne kliničko poboljšanje, ponovo razmotriti terapiju.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija na fluorohinolone *E.coli*, kao najčešćeg uzročnika urinarnih infekcija, varira u različitim zemljama Evrope.

Savetuje se da se prilikom propisivanja ciprofloksacina uzme u obzir prevalenca lokalne rezistencije *E.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.

Intraabdominalne infekcije

Ograničeni su podaci o efikasnosti ciprofloksacina u lečenju postoperativnih intraabdominalnih infekcija.

Putnička dijareja

Prilikom odabira ciprofloksacina u terapiji putničke dijareje treba uzeti u obzir rezistenciju patogena u zemlji koju je pacijent posetio.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba primenjivati u kombinaciji sa drugim antibioticima u zavisnosti od mikrobioloških rezultata.

Inhalacioni antraks

Primena kod ljudi je zasnovana na podacima o *in vitro* osetljivosti i eksperimentalnim rezultatima kod životinja, kao i ograničenim podacima kod ljudi. Prilikom lečenja antraksa lekar treba da uzme u obzir nacionalne i/ili internacionalne vodiče o lečenju antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primena ciprofloksacina kod dece i adolescenata treba da bude u skladu sa zvaničnim vodičima. Terapija ciprofloksacinom treba da bude propisana samo od strane lekara koji imaju iskustvo u lečenju cistične fibroze i/ili teških oblika infekcija kod dece i adolescenata.

Utvrđeno je da ciprofloksacin izaziva artropatiju zglobova opterećenih težinom kod životinja u razvoju. Bezbednosni podaci iz randomizirane, duplo-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 vezanih za zglobove) 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).

Bronhopulmonarne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

Kliničke studije su rađene kod dece i adolescenata uzrasta 5-17 godina. Još više su ograničeni podaci o iskustvima sa lečenjem dece uzrasta 1-5 godina.

Komplikovane urinarne infekcije i pijelonefritis

Upotrebu ciprofloksacina za lečenje komplikovanih urinarnih infekcija treba razmotriti kada se ne mogu koristiti drugi lekovi i ukoliko je u skladu sa mikrobiološkim rezultatima.

Kliničke studije su uključivale decu i adolescente uzrasta 1-17 godina.

Drugi specifični teški oblici infekcija

Ciprofloksacin je opravdano primenjivati u drugim teškim oblicima infekcija ukoliko je to u skladu sa zvaničnim vodičima, nakon pažljive procene koristi i rizika kada se ne može koristiti druga terapija, nakon neuspeha konvencionalne terapije i ukoliko mikrobiološke analize potvrde osetljivost na ovaj antibiotik.

Primena ciprofloksacina u drugim specifičnim teškim oblicima infekcija, sem već pomenutih, nije ispitivana u kliničkim studijama i kliničko iskustvo je ograničeno. Iz tog razloga, savetuje se oprez prilikom lečenja pacijenata sa ovim infekcijama.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaksu i anafilaktoidne reakcije, 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 adekvatne medicinske mere.

Produžene, oštećujuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne neželjene reakcije na lek

Zabeleženi su veoma retki slučajevi (traju mesecima ili godinama) kod pacijenata na terapiji hinolonima ili fluorohinolonima, produženih, oštećujućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih reakcija na lek koje utiču na različite, ponekad i višestruke, organske sisteme (mišićno skeletni, nervni, psihijatrijski i čula), nevezano za starost i postojeće faktore rizika. Treba odmah pri pojavi prvih znaka ili simptoma bilo koje ozbiljne neželjene reakcije prekinuti primenu Ciprofloxacina Remedica i pacijente savetovati da kontaktiraju svog lekara za savet.

Tendinitis i ruptura tetiva

Generalno, ciprofloksacin ne bi trebalo koristiti 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 upotrebe ciprofloksacina, čak i u prvih 48 sati od početka lečenja, može doći do pojave tendinitisa i ruptur tetive (posebno, ali ne i isključivo Ahilove), ponekad i obostrane. Do upala i ruptura tetiva može doći čak i nekoliko meseci nakon završetka terapije ciprofloksacinom. Rizik od tendinopatije je povećan kod pacijenata starije životne dobi, pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega, pacijenata sa transplantiranim organima i pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima (videti odeljak 4.8). tako da istovremenu upotrebu kortikosteroida treba izbegavati.

Na prvi znak tendinitisa (npr. bolni otok, upala), terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti i razmotriti alternativnu terapiju. Voditi računa da zahvaćen ekstremitet bude adekvatno tretiran (imobilisan).

Kortikosteroide ne primenjivati ukoliko se pojave znaci tendinopatije.

Pacijenti sa mijastenijom gravis

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

Aneurizma i disekcija aorte, regurgitacija/inkompetenca srčanih zalistaka

Epidemiološke studije su zabeležile povećanje rizika aneurizme i disekcije aorte, posebno kod starijih pacijenata, kao i regurgitacije zalistaka aorte i mitralnih nakon primene fluorohinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad iskomplikovane rupturom (uključujući smrtonosne), regurgitacije/inkompetence srčanih zalistaka prijavljeni su kod pacijenata koji primaju fluorohinolone (videti odeljak 4.8).

Dakle, fluorohinolone treba primeniti tek nakon pažljive procene koristi i rizika, kao i nakon uzimanja u obzir drugih mogućnosti za terapiju kod pacijenata sa porodičnom istorijom aneurizmi ili kongenitalnim oboljenjima srčanih zalistaka, ili kod pacijenata sa dijagnozom već postojeće aneurizme aorte i/ili disekcijom srčanih zalistaka, ili u prisustvu drugih faktora rizika ili predisponirajućih stanja:

- aneurizma i disekcija aorte, kao i regurgitacija/inkompetenca srčanih zalistaka (poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfan sindrom ili Ehlers-Danlos sindrom, Turner sindrom, Behcet oboljenje, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- aneurizma i disekcija aorte (vaskularni poremećaji kao što su Takayasu artritis ili arteritis džinovskih ćelija ili poznata ateroskleroza ili Sjögren sindrom) ili dodatno
- regurgitacija/inkompetenca srčanih zalistaka (infektivni endokarditis)

Rizik aneurizme i disekcije aorte i rupture može biti uvećan kod pacijenata kod kojih se istovremeno primenjuju sistemski kortikosteroidi.

U slučaju iznenadnog abdominalnog, bola u grudima ili leđima, pacijente je potrebno posavetovati da odmah potraže savet lekara u hitnoj pomoći.

Pacijente je potrebno savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju akutnog poremećaja disanja, pri pojavi srčanih palpitacija ili razvoju edema abdomena ili donjih delova ekstremiteta.

Poremećaji vida

Ukoliko se vid ošteti ili ukoliko pacijent prijavi bilo kakve promene na očima ili probleme sa vidom, treba odmah konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

Utvrđeno je da ciprofloksacin izaziva fotosenzitivne reakcije. Pacijente koji su na terapiji ciprofloksacinom savetovati da dok su na lečenju izbegavaju direktno izlaganje jakoj sunčevoj svetlosti ili UV zračenju (videti odeljak 4.8).

Centralni nervni sistem-konvulzije

Poznato je da ciprofloksacin, kao i ostali hinoloni, može izazvati napade ili sniziti prag za njihovu pojavu. Prijavljeni su i slučajevi statusa epileptikusa. Ciprofloksacin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajima CNS-a, koji mogu biti predisponirani za razvoj napada. Ukoliko se jave napadi treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom (videti odeljak 4.8).

Periferna neuropatija

Slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koji rezultuju parestezijom, hipoestezijom, disestezijom ili slabošću prijavljeni su kod pacijenata koji su primali hinolone i fluorohinolone.

Pacijente koji se leče ciprofloksacinom treba savetovati da obaveste svog lekara pre nastavka terapije ukoliko se kod njih jave 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

Psihijatrijski poremećaji se mogu javiti i nakon prve primene leka. U retkim slučajevima, depresija ili psihoze mogu uznapredovati do suicidalnih ideja/misli i dovesti do pokušaja samoubistva ili izvršenja samoubistva. U tim slučajevima treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom.

Kardiološki poremećaji

Fluorohinolone, uključujući i ciprofloksacin, sa oprezom koristiti kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su:

- kongenitalni produženi QT interval,
- istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici iz klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici),
- nekorigovan disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezijemija),
- srčane bolesti (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija).

Osobe starije životne dobi i žene mogu biti osetljiviji na lekove koji produžavaju QTc-interval. Iz tog razloga, sa oprezom koristiti fluorohinolone, uključujući ciprofloksacin, kod ovih populacija.

(Videti odeljak 4.2. Pacijenti starije životne dobi, odeljke 4.5, 4.8. i 4.9.)

Disglikemija

Kao i prilikom primene drugih hinolona, može doći do poremećaja koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (*videti odeljak 4.8*), posebno kod starijih pacijenata, dijabetičara na istovremenoj terapiji oralnim antidijabetikom (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Zbog toga je neophodno pažljivo praćenje vrednosti glukoze kod dijabetičara..

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i perzistentne dijareje tokom ili nakon terapije (uključujući i nekoliko nedelja nakon terapije) može biti znak kolitisa povezanog sa primenom antibiotika (životno ugrožavajući sa mogućim fatalnim ishodom), koji zahteva hitnu terapiju (*videti odeljak 4.8*). U ovim slučajevima, neophodno je odmah prekinuti lečenje ciprofloksacinom i dati adekvatnu terapiju. Kontraindikovana je primena antiperistaltičkih lekova.

Bubrezi i urinarni sistem

Prijavljeni su slučajevi kristalurije povezani sa primenom 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

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

Hepatobilijarni sistem

Prilikom primene ciprofloksacina su zabeleženi slučajevi hepatičke nekroze i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre (*videti odeljak 4.8*). U slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma oboljenja jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamna boja urina, pruritus ili preosetljivost abdomena), lečenje bi trebalo prekinuti.

Deficit glukoze-6- fosfat dehidrogenaze

Prilikom primene ciprofloksacina kod pacijenata sa deficitom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze prijavljeni su slučajevi pojave hemolitičkih reakcija. Kod ovih pacijenata bi trebalo izbegavati primenu ciprofloksacina,

osim ukoliko je procenjeno da potencijalna korist prevazilazi mogući rizik za njegovu primenu. U ovom slučaju, pratiti znakove eventualne pojave hemolize.

Rezistencija

Tokom ili nakon lečenja ciprofloksacinom, mogu se izolovati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljivih znakova superinfekcije. Poseban rizik izolovanja ciprofloksacin-rezistentne bakterije može postojati u slučaju produžene primene leka i u slučaju terapije nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih bakterijom *Staphylococcus* i *Pseudomonas* spp.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i to može izazvati povišene serumske koncentracije istovremeno primenjenih supstanci koje se metabolišu preko ovog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Iz tog razloga, pacijenate koji ove supstance primenjuju istovremeno sa ciprofloksacinom, neophodno je pažljivo pratiti na pojavu kliničkih znakova predoziranja i može biti potrebno određivanje serumskih koncentracija lekova (npr. teofilina) (videti odeljak 4.5). Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindikovana.

Metotreksat

Istovremena upotreba metotreksata i ciprofloksacina nije preporučljiva (videti odeljak 4.5).

Uticao na laboratorijske analize

In vitro aktivnost ciprofloksacina na *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog ispitivanja u uzorcima uzetih od pacijenata koji su na terapiji ciprofloksacinom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticao drugih lekova na ciprofloksacin

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorohinolone, treba sa oprezom koristiti kod pacijenata koji koriste lekove koji mogu produžiti QT interval (npr. antiaritmici iz klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (videti odeljak 4.4).

Stvaranje helatnih kompleksa

Istovremena oralna upotreba ciprofloksacina (oralno) i lekova i suplemenata minerala koji sadrže polivalentne katjone (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum, gvožđe), polimera koji vezuju fosfate (npr. sevelamer ili lantanum karbonat), sukralfata ili antacida, kao i lekova sa visokim puferskim kapacitetom (npr. didanozin tablete) koji sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum, redukuju resorpciju ciprofloksacina. Posledično, ciprofloksacin bi trebalo primenjivati bilo 1-2 sata pre ili najmanje 4 sata nakon upotrebe ovih preparata. Ovo ograničenje se ne odnosi na antacide iz grupe blokatora H₂ receptora.

Hrana i mlečni proizvodi

Kalcijum iz obroka ne utiče značajno na resorpciju. Međutim, tokom terapije ciprofloksacinom treba izbegavati istovremenu upotrebu mlečnih proizvoda ili napitaka obogaćenim mineralima (npr. mleko, jogurt, kalcijumom obogaćen sok od pomorandže) zbog mogućeg smanjenja resorpcije ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid utiče na renalnu ekskreciju ciprofloksacina. Istovremena upotreba probenecida i ciprofloksacina povećava serumske koncentracije ciprofloksacina.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava resorpciju oralno uzetog ciprofloksacina (oralno) što dovodi do bržeg postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi. Nije primećen uticaj na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primena ciprofloksacina i omeprazola rezultira blagom redukcijom C_{\max} i PIK ciprofloksacina.

Uticaj ciprofloksacina na druge lekove

Tizanidin

Tizanidin se ne sme primenjivati istovremeno sa ciprofloksacinom (*videti odeljak 4.3*). U kliničkoj studiji rađenoj na zdravim dobrovoljcima, postojao je porast serumskih koncentracija tizanidina (porast C_{\max} : 7 puta; opseg: 4-21 puta; porast PIK: 10 puta; opseg: 6-24 puta) kada je primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Porast serumskih koncentracija tizanidina dovodi do potenciranja hipotenzivnog i sedativnog efekta.

Metotreksat

Renalni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istovremenom primenom ciprofloksacina, potencijalno dovodeći do porasta koncentracije metotreksata u plazmi i povećanog rizika od toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena primena se ne preporučuje (*videti odeljak 4.4*)

Teofilin

Istovremena primena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog porasta koncentracije teofilina u serumu. To može dovesti do pojave neželjenih dejstava uzrokovanih teofilinom koja u retkim slučajevima mogu ugroziti život ili biti fatalna. Tokom istovremene primene neophodno je praćenje serumskih koncentracija teofilina i po potrebi smanjiti doze teofilina (*videti odeljak 4.4*).

Ostali derivati ksantina

Kod istovremene primene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (oksipentifilina), prijavljene su povišene serumske koncentracije ovih derivata ksantina.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povišenih ili sniženih koncentracija serumskih fenitoina, tako da je preporučeno praćenje njegovih koncentracija.

Ciklosporin

Primećeno je prolazno povećanje koncentracije serumskog kreatinina prilikom istovremene primene lekova koji sadrže ciprofloksacin i ciklosporin. Iz tog razloga, neophodna je česta (dva puta nedeljno) kontrola serumskog kreatinina kod ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Istovremena primena ciprofloksacina sa antagonistom vitamina K može pojačati njegovo antikoagulantno dejstvo. Rizik može da varira u zavisnosti od primarne infekcije, uzrasta i opšteg stanja pacijenta, tako da je doprinos ciprofloksacina porastu vrednosti INR-a (internacionalni normalizovani odnos) teško proceniti. Preporučuje se češće praćenje INR-a tokom i kratko nakon istovremene primene ciprofloksacina sa nekim antagonistom vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim studijama je pokazano da istovremena primena duloksetina sa snažnim inhibitorima CYP450 1A2 izoenzima, kao što je fluvoksamin, može dovesti do porasta PIK i C_{\max} duloksetina. Iako nema

dostupnih kliničkih podataka o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primene (*videti odeljak 4.4*).

Ropinirol

Kliničko ispitivanje je pokazalo da istovremena upotreba ropinirola sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, rezultira povećanjem C_{max} ropinirola za 60%, odnosno PIK ropinirola za 84%. Preporučuje se praćenje neželjenih dejstava zbog primene ropinirola i ukoliko je potrebno prilagođavanje doze, u toku i neposredno nakon istovremene primene ciprofloksacina (*videti odeljak 4.4*).

Lidokain

Pokazano je da kod zdravih ispitanika istovremena primena lekova koji sadrže lidokain sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom CYP450 1A2 izoenzima, smanjuje klirens intravenskog lidokaina za 22%. Iako se terapija lidokainom dobro podnosi, nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom može doći do interakcije i s njom u vezi pojave neželjenih dejstava.

Klozapin

Nakon istovremene primene 250 mg ciprofloksacina i klozapina u trajanju od 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 kratko nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom (*videti odeljak 4.4*).

Sildenafil

C_{max} i PIK sildenafil su povećani približno dva puta kod zdravih ispitanika nakon oralne primene 50 mg istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Iz tog razloga, prilikom istovremenog propisivanja ciprofloksacina sa sildenafilom, treba biti pažljiv i uzeti u obzir koristi i rizike terapije.

Agomelatin

U kliničkim studijama, pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina, dovodeći do 60 puta veće izloženosti agomelatinu. Iako ne postoje klinički podaci za moguću interakciju sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom CYP450 1A2, slični efekti se mogu očekivati kod istovremene primene (*videti "Citohrom P450" u odeljku 4.4*).

Zolpidem

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o upotrebi ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ili znakova fetalne/neonatalne toksičnosti. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti. Kod mladunaca i još nerođenih životinja primećeno je da je izlaganje hinolonima imalo efekte na hrskavicu koja je u razvoju, pa se zbog toga ne može isključiti ni štetni efekat ovog leka na zglobnu hrskavicu kod nezrelog ljudskog organizma/fetusa (*videti odeljak 5.3*).

Kao mera opreza, poželjno je izbegavati upotrebu ciprofloksacina tokom trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u mleko dojilja. Zbog potencijalnog rizika da ošteti hrskavicu, ciprofloksacin ne primenjavati tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zbog neuroloških efekata, ciprofloksacin može uticati na brzinu reakcije, pa može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su mučnina i dijareja.

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju leka ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) su sortirana po organskim sistemima i učestalosti i data u niže navedenoj tabeli. Prilikom procenjivanja učestalosti uzeti su podaci prijavljeni i kod oralne i intravenske primene leka.

Sistem organa	Česta ($\geq 1/100$, <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 infestacije		Superinfekcija gljivicima			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno ugrožavajuća) Depresija koštane srži (životno ugrožavajuća)	
Imunski poremećaji			Alergijske reakcije Alergijski edem/angioedem	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (životno ugrožavajući)(videti odeljak 4.4) Reakcija slična serumskoj bolesti	
Endokrini poremećaji					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretičkog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (videti odeljak		Hipoglikemijska koma (videti odeljak

			4.4)		4.4)
Psijatrijski poremećaji*		Psihomotorna hiperaktivnost/agitacija	Konfuzija i dezorijentacija Anksiozne reakcije Abnormalni snovi Depresija (potencijalno kulminira do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida ili suicida) (videti odeljak 4.4) Halucinacije	Psihotičke reakcije (potencijalno kulminiraju do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida ili suicida) (videti odeljak 4.4)	Manija uključujući hipomaniju
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaji sna Poremećaji ukusa	Parestezije i disestezije Hipoestezije Tremor Konvulzije (uključujući status epileptikus, videti odeljak 4.4) Vertigo	Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hodanja Poremećaji olfaktornog živca (nervus olfactorius) Povišeni intrakranijalni pritisak i pseudotumor cerebri (pseudotumor cerebri)	Periferna neuropatija i polineuropatija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji oka*			Poremećaj vida (npr. diplopija)	Distorzija kolornog vida	
Poremećaj uha i centra za ravnotežu*			Tinitus Gubitak sluha/oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji**			Tahikardija		Ventrikularna aritmija i "torsades de pointes" (prijavljeni uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produženje QT intervala na EKG-u

					(videti odeljke 4.4 i 4.9)
Vaskularni poremećaji**			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji			Dispneja (uključujući astmu)		
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni i bol u abdomenu Dispepsija Flatulencija	Kolitis povezan sa primenom antibiotika (veoma retko sa mogućim fatalnim ishodom)(videti odeljak 4.4)	Pankreatitis	
Hepatobilijarni i poremećaji		Povećanje transaminaza Povećan bilirubin	Oštećenje jetre Holestatski ikterus Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko progredira do insuficijencije jetre koja ugrožava život) (videti odeljak 4.4)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Fotosenzitivne reakcije (videti odeljak 4.4)	Petehije Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson sindrom (potencijalno životno ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno ugrožavajuća)	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcija na lekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaj mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva*		Mišićno-skeletni bol (npr. bolovi ekstremiteta, bol u leđima, bol u grudima) Artralgiya	Mijalgija Artritis Povišen tonus mišića i grčevi	Mišićna slabost Tendinitis Ruptura tetive (predominantno Ahilove)(videti odeljak 4.4) Egzarcebacija simptoma	

				mijastenije gravis (videti odeljak 4.4)	
Poremećaj bubrega i urinarnog sistema		Oštećenje bubrega	Insuficijencija bubrega Hematurija Kristalurija (videti odeljak 4.4) Tubulointersticija lni nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*		Astenija Groznica	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Ispitivanja		Porast koncentracije alkalne fosfataze u krvi	Povišene koncentracije amilaze		Povišene vrednosti INR-a (kod pacijenata koji se leče antagonistima vitamina K)

* registrovani su veoma retki slučajevi produženih (mesecima ili godinama), oštećujućih i potencijalno ireverzibilnih neželjenih reakcija na lek koje utiču na razne, ponekad i višestruko, organske sisteme i čula (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetiva, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresijom, umorom, poremećajem memorije, poremećajem sna i oštećenjem sluha, vida, ukusa i mirisa), povezani sa primenom hinolona i fluorohinolona u nekim slučajevima, bez obzira na postojeće faktore rizika (videti odeljak 4.4).

** zabeleženi su slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad komplikovane sa rupturom (uključujući i one fatalne), kao i regurgitacije /inkompetencije srčanih zalistaka, kod pacijenata koji primaju fluorohinilone (videti odeljak 4.4)

Pedijatrijski pacijenti

Incidenca artropatije (artralgiya, artritis), gore pomenuta, se odnosi na podatke dobijene iz studija koje su sprovedene kod odraslih pacijenata. Kod dece je artropatija prijavljivana sa učestalošću često (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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

Postoje podaci o predoziranju sa blagim simptomima toksičnosti, koja se javila prilikom upotrebe 12g. Prijavljeno je da akutno predoziranje sa 16g uzrokuje akutnu bubrežnu insuficijenciju.

Simptomi predoziranja su vrtoglavica, tremor, glavobolja, umor, napadi, halucinacije, konfuzija, nelagodnost u stomaku, oštećenje bubrega i jetre, kao i kristalurijska i hematurijska. Prijavljena je i reverzibilna bubrežna toksičnost.

Osim rutinskih hitnih mera, npr. pražnjenje želuca praćeno primenom medicinskog uglja, preporučuje se i praćenje bubrežne funkcije, uključujući pH urina i povećanje kiselosti urina, ukoliko postoji potreba, u cilju sprečavanja kristalurijske. Pacijenti bi trebalo da budu dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcijum ili magnezijum teorijski mogu smanjiti resorpciju ciprofloksacina u slučajevima predoziranja.

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

U slučaju predoziranja, primeniti simptomatsku terapiju. Treba raditi EKG monitoring, zbog mogućnosti produženja QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hinolonski antibakterijski lekovi. Fluorohinoloni

ATC šifra : J01MA02

Mehanizam dejstva

Kao antibiotik iz grupe fluorohinolona, ciprofloksacin ispoljava baktericidnu aktivnost tako što inhibira i topoizomerazu II (DNK girazu) i topoizomerazu IV, koje su potrebne 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 nastati postepeno, procesom mutacija ciljnog mesta 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.

Nepropustljivost i/ili efluks aktivnih supstanci pomoću pumpi, kao mehanizmi rezistencije, mogu imati različit uticaj na osetljivost na fluorohinolone, što zavisi od fizičko-hemijskih osobina različitih aktivnih supstanci u okviru klase i afiniteta transportnih sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su često primećeni u kliničkim izolatima.

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su promene propustljivosti membrane (česta kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi mogu uticati na osetljivost na ciprofloksacin.

Prijavljena je plazmidom posredovana rezistencija kodirana qnr-genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Date su granične vrednosti koncentracija („breakpoints”) na osnovu kojih se definišu osetljivi, srednje osetljivi i rezistentni sojevi bakterija:

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osetljivost	Rezistencija
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 0,125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,03 mg/L
Granične vrednosti koncentracija bez obzira na vrstu*	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L

1 *Staphylococcus spp.*- granične vrednosti koncentracija za ciprofloksacin se odnose na terapiju 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 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, pa su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, posebno u slučaju lečenja teških oblika infekcija. Po potrebi, savet eksperta treba potražiti u slučaju da je prevalenca lokalne rezistencije takva da se upotreba leka za terapiju pojedinih infekcija dovodi u pitanje.

Vrste grupisane po osetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus* vrste videti odeljak 4.4):

Uobičajeno osetljive bakterije
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> *
<i>Shigella spp.</i> *
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>

<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i> <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
Bakterije kod kojih se može javiti stečena rezistencija na ciprofloksacin
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. * (2) <u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
Prirodno rezistentne bakterije
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Izuzetak su gore navedeni <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
*Klinička efikasnost za osjetljive vrste je dokazana u odobrenim kliničkim indikacijama +Stepen rezistencije ≥ 50% u jednoj ili više zemalja EU (\$) Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije (1) Sprovedene su studije gde je kod eksperimentalnih životinja izazvana infekcija inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> ; studije su pokazale da primena antibiotika ubrzo nakon ekspozicije patogenu sprečava pojavu bolesti, ukoliko je lečenje takvo da smanjuje broj spora u organizmu ispod granice koja izaziva infekciju. Preporuke za upotrebu kod ljudi su uglavnom zasnovane na <i>in vitro</i> osjetljivosti, podacima

dobijenim iz eksperimenata na životinjama, kao i ograničenim podacima o upotrebi kod ljudi. Dvomesna terapija sa 500 mg oralno primenjenog ciprofloksacina, dva puta dnevno, kod odraslih, smatra se efikasnom za sprečavanje infekcije antraksom kod ljudi. Lekar treba da ima u vidu nacionalne i/ili međunarodne konsenzuse o lečenju antraksa.

(2)Meticilin-rezistentni *S. aureus* veoma često pokazuje istovremenu rezistenciju na fluorohinolone. Stepenn rezistencije na meticilin je oko 20-50% među svim stafilokokama i obično je viši među bolničkim izolatima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene tableta, u pojedinačnoj dozi od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se resorbuje brzo i obimno, uglavnom u tankom crevu, dostižući maksimalnu koncentraciju u serumu za 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 primena oralne doze od 500 mg na svakih 12 sati ima površinu ispod krive (PIK) ekvivalentnu kao pri primeni intravenske infuzije 400 mg ciprofloksacina (data na svakih 12 sati u trajanju dužem od 60 min).

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je slabo (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 visoke koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto za biopsiju), sinusi, upaljane lezije (tečnost plika nakon ujeda insekata) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupne koncentracije prevazilaze one postignute u plazmi.

Biotransformacija

Detektovana su četiri metabolita koja su prisutna u niskim koncentracijama: dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti *in vitro* pokazuju antimikrobnu aktivnost u nižem 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 bubrežnom funkcijom je približno 4-7 sati.

	Ekskrecija ciprofloksacina (% od doze)	
	Oralna primena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

Renalni klirens je od 180-300 mL/kg/h, a ukupni klirens je 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Kod teškog oštećenja bubrežne funkcije dolazi do povećanja poluvremena eliminacije ciprofloksacina do 12 h.

Pored bubrežnog, klirens ciprofloksacina se uglavnom vrši aktivnom trans-intestinalnom sekrecijom i metabolizmom. Preko žuči se izluči 1% doze. Ciprofloksacin je prisutan u žuči u visokoj koncentraciji.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih pacijenata su ograničeni.

U studiji kod dece pokazalo se da C_{max} i PIK nisu zavisili od uzrasta pacijenta (starijih od godinu dana). Nije bilo primetnog povećanja u vrednosti C_{max} i PIK nakon ponovljenog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno).

Kod desetoro dece sa teškim oblikom sepse, C_{max} je bio 6,1 mg/L (u opsegu 4,6-8,3 mg/L), nakon jednočasovne 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 grupama.

Ove vrednosti su unutar raspona prijavljenog kod odraslih osoba koje su primale terapijske doze leka. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđa se da je srednje poluvreme eliminacije približno 4-5 sati, a bioraspoloživost ciprofloksacina, u obliku oralne suspenzije, u rasponu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na standardnim studijama toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti kod ponovljenog doziranja, karcinogenog potencijala ili studijama reproduktivne toksičnosti nisu pokazali poseban rizik po zdravlje ljudi.

Kao i većina drugih hinolona, ciprofloksacin se pokazao fototoksičnim kod životinja koje su mu bile izložene u klinički značajnom nivou. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti ukazuju na slab fotomutageni/fotokarcinogeni efekat ciprofloksacina u *in vitro* uslovima i u eksperimentima na životinjama. Ovaj efekat je uporediv sa efektom drugih inhibitora giraze.

Uticaj na zglobove

Kao što je prijavljeno i kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin uzrokuje oštećenje velikih zglobova koji nose težinu tela kod nezrelih mladunaca. 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 otkrile oštećenje hrskavice. U studiji, rađenoj na mladim psima, ciprofloksacin je nakon dve nedelje terapije, primenjen u terapijskim dozama, prouzrokovao ozbiljne promene na zglobovima, koje su bile prisutne i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- natrijum-skrobglikolat (Tip A);
- povidon;
- magnezijum-stearat;
- talk;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Omotač tablete:

- hipromeloza;

- titan-dioksid;
- talk;
- makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ciprofloxacin Remedica, 250 mg, film tablete i Ciprofloxacin Remedica, 500 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje leka je Aluminijum-PVC/PVDC blister, koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister i Uputstvo za lek.

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

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD
Mirijevski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ciprofloxacin Remedica, film tablete, 10x(250mg):515-01-01929-21-001

Ciprofloxacin Remedica, film tablete, 10x(500mg): 515-01-01930-21-001

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

13.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2022.