

## САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

### 1. ИМЕ ЛЕКА

Citeral<sup>®</sup>, 250 mg, филм таблете  
Citeral<sup>®</sup>, 500 mg, филм таблете

ИНН: ciprofloksacin

### 2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна филм таблета садржи 250 mg ципрофлоксацина (у облику 291,5 mg ципрофлоксацин-хидрохлорида).

Једна филм таблета садржи 500 mg ципрофлоксацина (у облику 583,0 mg ципрофлоксацин-хидрохлорида).

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Citeral 250 mg су дугуљасте, биконвексне, беле до бледо жућкасте филм таблете.

Citeral 500 mg су дугуљасте, биконвексне, беле до бледо жућкасте филм таблете са подеоном линијом са једне стране. Подеона линија служи само да олакша ломљење да би се лек лакше прогутао, а не за поделу на једнаке дозе.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

#### 4.1. Терапијске индикације

Лек Citeral, филм таблете, су индиковане 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 цистичне фиброзе или код бронхиектазија)
  - Пнеумонија
- Хронични супуративни отитис медиа
- Акутна егзацербација хроничног синуситиса, нарочито ако је узрокована Грам-негативним бактеријама
- Инфекције уринарног тракта
- Инфекције гениталног тракта
  - Гонококни уретритис и цервицитис, узроковани осетљивом бактеријом *Neisseria gonorrhoeae*
  - Епидидимо-орхитис укључујући и случајеве узроковане осетљивом бактеријом *Neisseria gonorrhoeae*

- пелвична инфламаторна болест укључујући и случајеве узроковане осетљивом бактеријом *Neisseria gonorrhoeae*

- Инфекције гастроинтестиналног тракта (нпр. путничка дијареја)
- Интраабдоминалне инфекције
- Инфекције коже и меких ткива узроковане Грам-негативним бактеријама
- Малигни отитис екстерна
- Инфекције костију и зглобова
- Профилакса инвазивних инфекција узрокованих бактеријом *Neisseria meningitidis*
- Инхалациони антракс (профилакса 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 (профилакса након излагања патогену и лечење)

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

Лечење треба да започине 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 зависи од индикације, тежине инфекције 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.

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 (потенцијално укључујући почетну парентералну терапију ципрофлоксацином)
Инфекције доњих делова респираторног тракта		500 mg -750 mg два пута дневно	7 до 14 дана
Инфекције горњих делова респираторног тракта	Акутна егзацелација хроничног синуситиса	500 mg -750 mg два пута дневно	7 до 14 дана
	Хронични	500 mg -750 mg два	7 до 14 дана

	супуративни отитис медиа	пута дневно	
	Малигни отитис екстерна	750 mg два пута дневно	28 дана до 3 месеца
Инфекције уринарног тракта (видети одељак 4.4)	Неkomplиковани циститис	250 mg - 500 mg два пута дневно	3 дана
	Код жена у пременопаузи, може се користити и 500 mg у једној дози		
	Компликовани циститис, Неkomplиковани пијелонефритис	500 mg два пута дневно	7 дана
	Компликовани пијелонефритис	500 mg - 750 mg два пута дневно	Најмање 10 дана, у неким специфичним ситуацијама може бити и више од 21-ог дана (нпр. апсцес)
	Простатитис	500 mg - 750 mg два пута дневно	Од 2 -4 недеље (акутни) до 4 - 6 недеља (хронични)
Инфекције гениталног тракта	Гонококни уретритис и цервицитис	500 mg у једној дози	1 дан (у једној дози)
	Епидидимо-орхитис и пелвична инфламаторна болест	500 mg - 750 mg два пута дневно	Најмање 14 дана
Инфекције гастро-интестиналног тракта и интра-абдоминалне инфекције	Дијареја узрокована бактеријским патогенима укључујући <i>Shigella</i> spp. (осим <i>Shigella dysenteriae</i> тип I) и емпиријско лечење тежих облика путничке дијареје	500 mg два пута дневно	1 дан
	Дијареја узрокована патогеном <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пута дневно	5 дана
	Дијареја узрокована патогеном <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пута дневно	3 дана
	Тифоидна грозница	500 mg два пута дневно	7 дана
	Интра-абдоминалне инфекције узроковане Грам-негативним бактеријама	500 mg - 750 mg два пута дневно	5 до 14 дана
Инфекције коже и меких ткива	500 mg - 750 mg два пута дневно	7 до 14 дана	
Инфекције костију и зглобова	500 mg - 750 mg два пута дневно	Максимално 3 месеца	
Пацијенти са неутропенијом који имају грозницу за коју се сумња да је	500 mg - 750 mg два пута дневно	Терапију треба наставити у току целог периода док	

узрокована бактеријском инфекцијом (ципрофлоксацин треба истовремено применити са одговарајућим антибиотиком у складу са званичним водичем)		постоји неутропенија
Профилактика инвазивних инфекција узрокованих бактеријом <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg у једној дози	1 дан (у једној дози)
Инхалациони антракс (профилактика након излагања патогену и лечење), код особа које могу да узимају оралну терапију, када је клинички оправдано (терапију је потребно започети што је пре могуће након суспектног или потврђеног излагања патогену)	500 mg два пута дневно	60 дана од потврде излагања бактерији <i>Bacillus anthracis</i>

### Деца и адолесценти

Индикације	Дневне дозе (у mg)	Укупно трајање лечења (потенцијално укључујући почетну парентералну терапију ципрофлоксацином)
Цистична фиброза	20mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 750 mg по дози	10 до 14 дана
Компликоване инфекције уринарног тракта и пијелонефритис	10-20 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 750 mg по дози	10 до 21 дан
Инхалациони антракс (профилактика након излагања патогену и лечење), код особа које могу да узимају оралну терапију, када је клинички оправдано (терапију је потребно започети што је пре могуће након суспектног или потврђеног излагања патогену)	10-15 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 500 mg по дози	60 дана од потврде излагања бактерији <i>Bacillus anthracis</i>
Други тешки облици инфекција	20 mg/kg телесне масе два пута дневно, максимално 750 mg по дози	У зависности од типа инфекције

### Старије особе

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

### Пацијенти са оштећењем бубрега и јетре

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

Клиренс креатинина [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Серумски креатинин [μmol/L]	Орална доза [mg]
> 60	< 124	Видети уобичајено дозирање
30-60	124 - 168	250-500 mg на сваких 12 сати
< 30	> 169	250-500 mg на свака 24 сата
Пацијенти на хемодијализи	> 169	250-500 mg на свака 24 сата (након дијализе)
Пацијенти на перитонеалној дијализи	> 169	250-500 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

Орална примена.

Таблете треба прогутати са мало воде (не жвакати). Могу се узимати независно од obroка.

Уколико се узимају на празан стомак долази до брже ресорпције активне супстанце. Ципрофлоксацин таблете не треба узимати са млечним производима (нпр. млеко, јогурт) или воћним соковима обогаћеним минералима (нпр. сок од поморанце обогаћен калцијумом) (видети одељак 4.5).

У озбиљним случајевима или уколико пацијент има проблеме са гутањем таблета (нпр. пацијенти на ентералној исхрани), препоручено је започети терапију интравенском применом ципрофлоксацина, док не буде могућ прелазак на оралну терапију.

#### **4.3. Контраиндикације**

- Преосетљивост на ципрофлоксацин или 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**

##### Тешке инфекције и мешовите инфекције изазване 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 (укључујући *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин се не препоручује у терапији стрептококних инфекција због неефикасности.

##### Инфекције гениталног тракта

Гонококни уретритис, цервицитис, епидидимо-орхитис и пелвична инфламаторна болест могу бити проузроковани флуорохинолон-резистентним сојевима *Neisseria gonorrhoeae*.

Ципрофлоксацин се може користити у терапији гонококног уретритиса и цервицитиса само уколико се може искључити ципрофлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.

За епидидимо-орхитис и пелвичну инфламаторну болест, ципрофлоксацин треба применити емпиријски једино у комбинацији са другим одговарајућим антибактеријским лековима (нпр. цефалоспорини), изузев ако се може искључити инфекција ципрофлоксацин-резистентном *Neisseria gonorrhoeae*. Уколико се клиничко побољшање не постигне након 3 дана терапије, потребно је размотрити друге терапијске могућности.

##### Инфекције уринарног тракта

Резистенција бактерије *Escherichia coli*, најчешћег патогена укљученог у инфекције уринарног тракта, варира. Пре прописивања је потребно размотрити локалну преваленцу резистенције *Escherichia coli* на флуорохинолоне. Очекује се да ће појединачна доза ципрофлоксацина која се може применити код некомплицованог циститиса код жена у пременопаузи бити повезана са нижом ефикасношћу од дужег третмана. Ово је потребно узети у обзир и због пораста резистенције *Escherichia coli* на хинолоне.

#### 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 производима, у зависности од резултата микробиолошких налаза.

#### Инхалациони антракс

Употреба код људи је заснована на *in-vitro* суспектибилним подацима 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; поређење: 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 везаних за зглобове) до 42-ог дана 7,2% и 4,6%. Инциденца суспектне леком-проузроковане артропатије након 1-годишњег праћења била је 9,0% и 5,7% респективно. 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 зглобовима и/или околним ткивима (видети поглавље 4.8).

#### Бронхо-пулмонарна инфекција и цистична фиброза

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

#### Компликована инфекција 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 потребна обзиривост када се користи у овим случајевима.

#### 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 или 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 се могу појавити и неколико месеци након престанка терапије ципрофлоксацином. 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 се са опрезом користи код пацијената са миастенијом гравис (видети одељак 4.8).

#### 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.

#### Поремећаји вида

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

#### Фотосензибилност

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

#### Централни нервни систем

Ципрофлоксацин као и остали хинолони може бити окидач за настанак конвулзија или може смањити праг за настанак конвулзија. Забележени су случајеви статус епилептикуса. Ципрофлоксацин се користи 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 могу бити самостални или удружени са другим симптомима). Терапију ципрофлоксацином треба прекинути уколико пацијент осети симптоме неуропатије, укључујући бол, пецкање, осећај боцкања, утрнулост, и/или слабост, у циљу превенције развоја иререверзибилног стања (видети одељак 4.8).

#### Кардиолошки поремећаји

Потребан је опрез када се примењују флуорохинолони, укључујући и ципрофлоксацин, код пацијената са познатим факторима за пролонгацију QT интервала као што су:

- конгенитално продужен QT синдром
- истовремена употреба лекова за које се зна да продужују QT интервал (нпр. антиаритмици класе IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди и антипсихотици)
- неконтролисан дисбаланс електролита (нпр. хипокалемија, хипомагнеземија)
- 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 одељке 4.2 - старији пацијенти, 4.5, 4.8 и 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) може 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 у овом случају.

#### Ренални и уринарни систем

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

#### Бубрежна инсуфицијенција

С обзиром да се ципрофлоксацин у великој мери излучује непромењен путем бубрега, потребно је прилагођавање дозе код пацијената са оштећеном функцијом бубрега, као што је објашњено у одељку 4.2, да би се избегла повећана појава нежељених дејстава 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 превазилази 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 повисити 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, посебно 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 на *Mycobacterium tuberculosis* може дати лажно негативне резултате у узорцима узетим од пацијената који у том моменту узимају ципрофлоксацин.

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

#### **Ефекти других лекова на ципрофлоксацин:**

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

Као и други флуорохинолони, ципрофлоксацин треба са опрезом примењивати код пацијената који примају лекове за које се зна да продужују QT интервал (нпр. Класе IA и III антиаритмика, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видети одељак 4.4).

##### Формирање хелатних комплекса

Истовремена орална употреба ципрофлоксацина и лекова и суплемената минерала који садрже мултивалентне катјоне (нпр. калцијум, магнезијум, алуминијум, гвожђе), полимера који везују фосфате (нпр. севеламер или лантанум карбонат), сукралфата или антацида, као и лекова са високим пуферским капацитетом (нпр. диданозин таблете) који садрже магнезијум, алуминијум, или калцијум смањују апсорпцију ципрофлоксацина. Из тих разлога ципрофлоксацин треба узимати или 1-2 сата пре или најмање 4 сата након узимања ових препарата. Ова рестрикција се не односи на лекове који спадају у класу блокатора H<sub>2</sub> рецептора.

##### Храна и дијететски производи

Нормална дијета која садржи мале количине калцијума не утиче значајно на ресорпцију ципрофлоксацина.

Треба избегавати упоредну примену млечних производа или напитака појачаних минералима (нпр. млеко, јогурт, сок од наранџе обогаћен калцијумом) и ципрофлоксацина, због могућег смањења ресорпције ципрофлоксацина.

##### Пробенецид

Упоредна примена са пробенецидом смањује бубрежни клиренс ципрофлоксацина, што доводи до повећана плазматских концентрација ципрофлоксацина.

##### Метоклопрамид

Метоклопрамид убрзава ресорпцију ципрофлоксацина (оралног) што доводи до краћег времена за достигање максималних концентрација у плазми. Нису запажени ефекти на биорасположивост ципрофлоксацина.

##### Омепразол

Истовремена примена ципрофлоксацина и производа који садрже омепразол доводи до благе редукције C<sub>max</sub> и ПИК-а 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<sub>max</sub>, 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 нежељених дејстава узрокованих теофилином која у ретким случајевима могу угрозити живот или бити фатална. Према томе, потребно је праћење концентрације теофилина у серуму, и по потреби смањивање дозе теофилина (видети одељак 4.4).

#### Остали ксантински деривати

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

#### Фенитоин

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

#### Циклоспорин

Пролазно повећање концентрације серумског креатинина је забележено када се истовремено примењује ципрофлоксацин и производи који садрже циклоспорин. Због тога је потребно два пута недељно контролисати концентрацију креатинина у серуму код ових пацијената.

#### Орални антикоагуланси (антагонисти витамина К)

Ципрофлоксацин може потенцирати антикоагулантне ефекте антагониста витамина К. Забележени су бројни случајеви појачане антикоагулантне активности код пацијената на антибиотској терапији, укључујући и флуорохинолоне. Ризик може да варира у зависности од врсте инфекције, година и општег стања пацијента, тако да је процена утицаја флуорохинолона на повећање INR-a („international normalized ratio”) тешка. Препоручује се периодично праћење INR-a током и кратко након коадминистрације ципрофлоксацина и оралних антикоагулантних производа (антагониста витамина К, као што су варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

#### Дулоксетин

У клиничким испитивањима показано је да истовремена употреба дулоксетина и снажних инхибитора CYP450 1A2 изоензима као што је флувоксамин, може довести до повећања ПИК-а и  $C_{max}$  дулоксетина. Иако нема доступних података о могућим интеракцијама са ципрофлоксацином, могу се очекивати слични ефекти при истовременој употреби (одељак 4.4).

#### Ропинирол

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

#### Лидокаин

Код здравих добровољаца је показано да истовремена примена медицинских производа који садрже лидокаин и ципрофлоксацина, умереног инхибитора CYP450 1A2 изоензима, редукује клиренс интравенског лидокаина за 22%.

Иако је терапија лидокаином била добро подношена, могуће су интеракције са ципрофлоксацином уз појаву нежељених дејстава.

#### Клозапин

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

### Силденафил

$C_{max}$  и ПИК силденафила су били повећани приближно два пута код здравих добровољаца након оралне примене дозе од 50 mg дате истовремено са 500 mg ципрофлоксацина. Стога је потребан опрез када се ципрофлоксацин прописује истовремено са силденафилом, узимајући у обзир ризик и корист.

### Агомелатин

У клиничким студијама, показано је да флувоксамин, као снажан инхибитор CYP450 1A2 изоензима, значајно инхибира метаболизам агомелатина што доводи 60-струко до пораста 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. Није препоручљива 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 фетуса код човека (видети одељак 5.3).

Као мера опреза, потребно је да се избегава примена ципрофлоксацина у трудноћи.

### Дојење

Ципрофлоксацин се излучује у хумано 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 оштећена због неуролошких ефеката и утицаја на реакционо време.

## 4.8. Нежељена дејства

Најчешће пријављивана нежељена дејства су наузеја и дијареја. Учесталост нежељених дејстава је приказана у табели испод (подаци се односе на оралну и интравенску примену ципрофлоксацина).

Класа система органа	Честа $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Повремена $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Ретка $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Веома ретка $< 1/10000$	Непозната учесталост (не може се проценити на основу доступних података)
Инфекције и инфестације		Суперинфекција гљивицама			
Поремећаји крви и лимфног		Еозинофилија	Леукопенија, анемија, неутропенија,	Хемолитичка анемија, агранулоцитоза,	

<b>система</b>			леукоцитоза, тромбоцитопенија тромбоцитемија	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 слична серумској болести	
<b>Ендокрини поремећаји</b>					Синдром неодговарај ућег лучења антидиуретс ког хормона (SIADH)
<b>Поремећаји метаболизма и исхране</b>		Анорексија	Хипергликемија  Хипогликемија (видети одељак 4.4)		
<b>Психијатријски поремећаји</b>		Психомоторна хиперактивнос т/агитираност.	Конфузија и дезорјентација, 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, конвулзије (укључујући статус епилептикус) (видети одељак 4.4) вертиго.	Мигрена, поремећај координације, поремећај хода, поремећај олфакторног нерва, интракранијална хипертензија и псеудотумор церебри.	Периферна неуропатија и полинеуроп атија (видети 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” (*забележени преважно код особа са факторима ризика за QT пролонгацију), QT пролонгација на ЕКГ-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>		Повећане трансминазе, повишен билирубин	Оштећење јетре, холестатски иктерус, хепатитис.	Некроза јетре (веома ретко прогредира до животно угрожавајуће инсуфицијенције јетре) (видети одељак 4.4)	
<b>Поремећаји коже и поткожног ткива</b>		Осип, пруритус, уртикарија	Фотосензитивна реакција (видети одељак 4.4)	Петехије, еритема мултиформе, <i>erythema nodosum</i> , <i>Stevens-Johnson</i> -ов синдром (потенцијално животно	Акутна генерализована егзантематозна пусулоза (AGEP), реакција на

				угрожавајући), токсична епидермална некролиза (потенцијално животно угрожавајућа)	лек са еозинофилијом и системским симптомима (DRESS)
<b>Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива</b>		Мускулоскелетни бол (нпр. бол у екстремитетима, у леђима, у грудима), артралгија	Мијалгија, артритис, повећан тонус и грчеви у мишићима	Мишићна слабост, тендинитис, руптура тетива (првенствено Ахилове тетиве), (видети одељак 4.4) егзацербација симптома миастеније гравис, (видети одељак 4.4)	
<b>Поремећаји бубрега и уринарног система</b>		Оштећење бубрега	Инсуфицијенција бубрега, хематурија, кристалурија, (видети одељак 4.4) тубулоинтерстицијални нефритис		
<b>Општи поремећаји и реакције на месту примене</b>		Астенија, грозница	Едем, Знојење (хиперхидроза)		
<b>Испитивања</b>		Повећање алкалне фосфатазе у крви	Повећање амилазе		Повећан INR (international normalized ratio) код пацијената на терапији антагониста витамина К

#### *Педијатријски пацијенти*

Инциденца горе поменуте артропатије (артралгија, артритис), се односи на податке запажене у студијама на одраслима. Код деце, артропатија је пријављивана 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 дискомфор, ренално и хепатичко оштећење, кристалурија и хематурија. Забележена је реверзибилна ренална токсичност.

Поред рутинских ургентних мера, као што је вентрикуларно пражњење а затим примена медицинског угља, потребно је праћење бубрежне функције, праћење уринарног рН и по потреби повећавати ацидитет ради превенције кристалурије. Треба водити рачуна да пацијенти буду добро хидрирани. Антациди који садрже калцијум и магнезијум могу теоретски редуковати ресорпцију ципрофлоксацина код предозирања.

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

У случају предозирања, треба применити симптоматску терапију. Потребно је спровести праћење ЕКГ-а, због могуће QT пролонгације.

### 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 (DNA-гиразе) и топоизомеразе IV, које су неопходне за репликацију, транскрипцију, репарацију и рекомбинацију DNK бактерије.

*Однос фармакокинетице и фармакодинамике (FK/FD):*

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

*Механизам резистенције:*

*In vitro* резистенција ципрофлоксацина се може показати кроз постепен процес одређивања места мутације на DNK гирази и топоизомеразе IV. Степен укштене 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.

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 *qnr*-генима.

### Спектар антибактеријске активности:

Дате су граничне вредности које раздвајају осетљиве сојевае од интермедијарно осетљивих сојева, а затим од резистентних сојева:

### EUCAST Препоруке

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

<sup>1</sup> Staphylococcus spp. Граничне вредности за ципрофлоксацин односе се на третман великим дозама.

\* Граничне вредности неvezане за врсту су углавном одређене на основу *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 и не могу се користити за оне врсте за које се не препоручује испитивање осетљивости.

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 кад је учесталост локалне резистенције таква да је ефикасност лека код неких типова инфекција доведена у питање.

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

### **Уобичајено осетљиве врсте**

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми: *Bacillus anthracis* (1)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми: *Aeromonas spp.*, *Brucella spp.*, *Citrobacter koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae\**, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis\**, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.\**, *Shigella spp.\**, *Vibrio spp.*, *Yersinia pestis*.

Анаеробни микроорганизми: *Mobiluncus*.

Други микроорганизми: *Chlamydia trachomatis* (\$), *Chlamydia pneumoniae* (\$), *Mycoplasma hominis* (\$), *Mycoplasma pneumoniae* (\$).

### **Врсте код којих стечена резистенција може бити проблем**

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми: *Enterococcus faecalis* (\$), *Staphylococcus spp.\** (2)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми: *Acinetobacter baumannii+*, *Burkholderia cepacia+ \**, *Campylobacter spp.+ \**, *Citrobacter freundii\**, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae\**, *Escherichia coli\**, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae\**, *Morganella morganii\**, *Neisseria gonorrhoeae\**, *Proteus mirabilis\**, *Proteus vulgaris\**, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa\**, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens\**.

Анаеробни микроорганизми: *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

### **Доказано резистентни организми**

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми: *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*

Аеробни Грам-негативни микроорганизми: *Stenotrophomonas maltophilia*

Анаеробни микроорганизми: осим горе наведених

Други микроорганизми: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*



\* Клиничка ефикасност је потврђена за осетљиве сојеве у одобреним клиничким индикацијама

+ Ниво резистенције  $\geq 50\%$  у једној или више ЕУ земаља

( $\$$ ): Природна интермедијална осетљивост у одсуству стеченог механизма резистенције

(1): Спроведене су студије на експерименталним животињама инфицираним инхалацијом *Bacillus anthracis* спорама;

Ове студије су показале да антибиотици примењени рано након експозиције онемогућавају испољавање болести уколико је терапија направљена да смањује број спора код организама, испод инфективне дозе. Препоручена доза код људи се базира првенствено на *in vitro* 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 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 *S. aureus* веома често показује ко-резистенцију на флуорохинолоне. Степен резистенције на метицилин је око 20 до 50 % међу свим *Staphylococcal* врстама- и обично је виша у болничким изолатима.

## 5.2. Фармакокинетички подаци

### Ресорпција

Након оралне примене једне дозе од 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин таблета, ципрофлоксацин се ресорбује брзо и екстензивно, углавном преко танког црева, достижући максималну концентрацију у серуму 1-2 сата касније.

Једна доза од 100-750 mg изазива дозно-зависну максималну серумски концентрацију ( $C_{max}$ ) између 0.56 и 3.7 mg/L. Серумска концентрација се повећава пропорционално са дозама до 1000 mg.

Апсолутна биорасположивост је приближно 70-80%.

Показано је да орална доза од 500 mg примењивана на сваких 12 сати даје површину испод криве која показује однос концентрације и времена (ПНК) у серуму која је еквивалентна површини испод криве која се добија након интравенске инфузије 400 mg ципрофлоксацина, дате дуже од 60 минута на сваких 12 сати.

### Дистрибуција

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

Ципрофлоксацин достиже високе концентрације у различитим ткивима као што су плућа (епителијална течност, алвеоларне макрофаге, узорак ткива), синуси, запаљене лезије (плик после уједа шпанске мушице), урогенитални тракт (урин, простата, ендометријум) где укупна концентрација превазилази оне које се достижу у плазми.

### Биотрансформација

Забележене су ниске концентрације 4 метаболита: десетиленеципрофлоксацин (М 1), сулфоципрофлоксацин (М 2), оксоципрофлоксацин (М 3) и формилципрофлоксацин (М 4). *In vitro* метаболити показују антимикуробну активност, али у nižем степену него неметаболисана супстанца.

Ципрофлоксацин је умерени инхибитор CYP450 1A2 изоензима.

### Елиминација

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

Полувреме елиминације код особа са нормалном реналном функцијом је приближно 4-7 сати.

Екскреција ципрофлоксацина (% дозе)		
	Орална примена	
	Урин	Фецес
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (М1-М4)	11,3	7,5

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

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 (старијих од годину дана). Није запажено значајно повећање  $C_{max}$  и ПИК-а 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 1 часовне интравенске инфузије 10 mg/kg код деце млађе од 1 године, у поређењу са 7,2 mg/L (опсег 4,7-11,8 mg/L) за децу узраста 1 - 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 узрастним групама.

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

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

Претклинички подаци не показују посебна оштећења код људи, базирани 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. Ови ефекти су били компарабилни са другим гираза инхибиторима.

#### 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 у терапијским дозама након две недеље терапије; промене су биле присутне и након 5 месеци.

## **6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ**

### **6.1. Листа помоћних супстанци**

#### Таблетно језгро:

Скроб, кукурузни

Целулоза, микрокристална

Магнезијум-стеарат

Кросповидон

Силицијум-диоксид, колоидни, безводни

Желатин

#### Омотач таблете:

Хипромелоза

Макрогол 4000

Титан-диоксид (Е171)

## **6.2. Инкомпатибилност**

Није применљиво.

## **6.3. Рок употребе**

3 године.

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

Чувати у оригиналном паковању ради заштите од светлости. Лек не захтева посебне температурне услове чувања.

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

### Citeral 250 mg филм таблете

Унутрашње паковање је блистер (Al/PVC/PVDC), који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 1 блистер (10 филм таблета) и Упутство за лек.

### Citeral 500 mg филм таблете

Унутрашње паковање је блистер (Al/PVC/PVDC), који садржи 10 филм таблета.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија која садржи 1 блистер (10 филм таблета) и Упутство за лек.

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

Нема посебних захтева.

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. БРОЈЕВИ ДОЗВОЛА ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ**

Citeral 250 mg филм таблете 515-01-02291-18-001

Citeral 500 mg филм таблете 515-01-02292-18-001

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

### Citeral 250 mg филм таблете

Датум прве дозволе: 03.10.2008.

Датум последње обнове дозволе: 29.03.2019.

### Citeral 500 mg филм таблете

Датум прве дозволе: 03.10.2008.

Датум последње обнове дозволе: 29.03.2019.

## **10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА**

Март, 2019.