

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MAROCEN

500 mg
film tableta
ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:
ciprofloksacin 500 mg
(u obliku ciprofloksacin hidrohlorida)
Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.
Ovalne film tablete bijele boje, sa podionom crtom sa obje strane, na prelomu bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Marocen film tablete su indikovane u terapiji sljedećih infekcija izazvanih osjetljivim bakterijama (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1). Prije početka terapije ciprofloksacinom treba uzeti u obzir raspoložive podatke o rezistenciji na ciprofloksacin. Odluka se donosi u skladu sa zvaničnim vodičima o racionalnoj primjeni antimikrobnih lijekova.

Ciprofloksacin se smije upotrebljavati samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

Odrasli

- Infekcije donjih disajnih putova uzrokovane Gram-negativnim bakterijama:
 - egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća. Ciprofloksacin se za egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća smije upotrebljavati samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
 - bronho-pulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili bronhiektazija
 - pneumonija
- Hronični supurativni otitis media.
- Akutno pogoršanje hroničnog sinuzitisa naročito ukoliko je izazvano Gram-negativnim bakterijama.
- Infekcije urinarnog trakta.
 - nekomplikovani cistitis. Ciprofloksacin se za kod nekomplikovanog cistitids smije upotrebljavati samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
 - akutni pijelonefritis
 - komplicirane infekcije mokraćnog sustava
 - bakterijski prostatitis
- Infekcije genitalnog trakta
 - gonokokni uretritis i cervicitis izazvani osjetljivom *Neisseria gonorrhoeae*.
 - epididimo-orhitis, uključujući slučajeve izazvane osjetljivim *Neisseria gonorrhoeae*.
 - inflamatorna bolest karlice, uključujući slučajeve izazvane osjetljivom *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (npr. putnička dijareja).
- Intraabdominalne infekcije.
- Infekcije kože i mekih tkiva izazvane Gram-negativnim bakterijama.
- Maligni otitis externa.
- Infekcije kosti i zglobova.
- Profilaksa invazivnih infekcija koje izaziva *Neisseria meningitidis*.
- Inhalacija antraksa (profilaksa poslije ekspozicije i liječenje).

Ciprofloksacin se može koristiti u liječenju pacijenata sa neutropenijom sa groznicom za koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom.

Djeca i adolescenti

- Bronho-pulmonalne infekcije kod cistične fibroze koje izaziva *Pseudomonas aeruginosa*.
- Komplikovane urinarne infekcije i pijelonefritis.
- Inhalacija antraksa (profilaksa poslije ekspozicije i liječenje).

Ukoliko se procijeni da je neophodno, ciprofloksacin može da se koristi za liječenje teških infekcija kod djece i adolescenata.

Liječenje može da započne samo ljekar sa iskustvom u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata (*vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.*).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje određuje indikacije, težine i mesta infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, bubrežne funkcije pacijenta i tjelesne mase. djece i adolescenata.

Dužina liječenja zavisi od težine bolesti, kliničkog toka i bakterioloških nalaza.

Kod terapije infekcija izazvanih određenim vrstama bakterija (kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) mogu biti potrebne veće doze ciprofloksacina i istovremena primjena drugih odgovarajućih antibiotika.

Kod terapije određenih infekcija (npr. inflamatorna bolest karlice, intraabdominalne infekcije, infekcije kod pacijenata sa neutropenijom i infekcije kosti i zglobova) može biti potrebna istovremena primjena drugih odgovarajućih antibiotika, u zavisnosti od vrste patogena.

Odrasli

| Indikacije | | Dnevna doza ciprofloksacina (mg) | Ukupno trajanje terapije (uključujući potencijalnu inicijalnu parenteralnu primjenu) |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Infekcije donjih disajnih puteva | | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 7 do 14 dana |
| Infekcije gornjih disajnih puteva | Akutno pogoršanje hroničnog sinuzitisa | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 7 do 14 dana |
| | Hronični supurativni otitis media | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 7 do 14 dana |
| | Maligni <i>otitis externa</i> | 750 mg dva puta dnevno | 28 dana do 3 mjeseca |
| Infekcije urinarnog trakta | Nekomplikovani cistitis | 250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno | 3 dana |
| | | Kod žena u premenopauzi može da se primjeni jedna doza od 500 mg | |
| | Komplikovani cistitis i nekomplikovani pijelonefritis | 500 mg dva puta dnevno do | 7 dana |
| | Komplikovani pijelonefritis | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | Najmanje 10 dana, u određenim situacijama (kao što je apsces) može da se produži na više od 21 dan |
| | Prostatitis | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 2-4 nedjelje (akutno) do 4-6 nedjelja (hronično) |
| Infekcije genitalnog trakta | Gonokokni uretritis i cervicitis | Jedna doza od 500 mg | 1 dan (jedna doza) |

| | | | |
|---|--|--|------------------|
| | Epididimo-orhitis i inflamatorna bolest karlice | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | Najmanje 14 dana |
| Infekcije gastro-intestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije | Proliv izazvan bakterijama uključujući <i>Shigella</i> spp (osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1) i empirijsko liječenje ozbiljnog putničkog proliva | 500 mg dva puta na dan | 1 dan |
| | Proliv koji izaziva <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 | 500 mg dva puta na dan | 5 dana |
| | Proliv koji izaziva <i>Vibrio cholere</i> | 500 mg dva puta na dan | 3 dana |
| | Tifoidna groznica | 500 mg dva puta na dan | 7 dana |
| | Intraabdominalne infekcije izazvane Gram-negativnim bakterijama | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 5 do 14 dana |
| Infekcije kože i mekih tkiva | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 7 do 14 dana | |
| Infekcije kosti i zglobova | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | Najviše do 3 mjeseca | |
| Kod pacijenata sa neutropenijom i groznicom za koju se sumnja da je izazvana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin treba da se daje istovremeno sa drugim odgovarajućim antibioticima prema zvaničnim vodičima. | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | Terapija treba da traje tokom cijelog perioda neutropenije | |
| Profilaksa invazivnih infekcija koje izaziva <i>Neisseria meningitidis</i> | Jedna doza od 500 mg | 1 dan (jedna doza) | |
| Inhalacija antraksa profilaksa poslije ekspozicije i liječenje kod pacijenata koji mogu da uzimaju oralnu terapiju kada je klinički indikovano. Liječenje treba početi što prije poslije suspektne ili potvrđene ekspozicije. | 500 mg dva puta na dan | 60 dana od potvrđene ekspozicije sporama <i>Bacillus anthracis</i> | |

Djeca i adolescenti

| Indikacije | Dnevne doze ciprofloksacina (mg) | Ukupno trajanje terapije (uključujući potencijalnu inicijalnu parenteralnu primjenu) |
|---|--|--|
| Cistična fibroza | 20 mg/kg, dva puta dnevno, a najviše 750 mg po dozi | 10 do 14 dana |
| Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis | 10 mg/kg dva puta dnevno do 20 mg/kg dva puta dnevno, najviše 750 mg po dozi | 10 do 21 dan |
| Inhalacija antraksa profilaksa poslije ekspozicije i liječenje kod pacijenata koji mogu da uzimaju oralnu terapiju kada je klinički indikovano. Liječenje treba početi što prije poslije suspektne ili potvrđene ekspozicije. | 10 mg/kg dva puta dnevno do 15 mg/kg dva puta dnevno, a najviše 500 mg po dozi | 60 dana od potvrđene ekspozicije sporama <i>Bacillus anthracis</i> |
| Druge ozbiljne infekcije | 20 mg/kg, dva puta dnevno, a najviše 750 mg po dozi | Prema vrsti infekcija |

Starije osobe

Doziranje kod starijih osoba određuje se prema pozbiljnosti infekcije i klirensom kreatinina.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

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

| Klirens kreatinina (mL/min/1.73 m ²) | Koncentracije kreatinina u serumu (μmol/L) | Oralna doza (mg) |
|--|--|---|
| > 60 | < 124 | Vidjeti uobičajeno doziranje |
| 30 - 60 | 124 - 168 | 250 - 500 mg svakih 12 h |
| < 30 | > 169 | 250 - 500 mg svakih 24 h |
| Pacijenti na hemodijalizi | > 169 | 250 - 500 mg svakih 24 h (poslije dijalize) |
| Pacijenti na peritonealnoj dijalizi | > 169 | 250 - 500 mg svakih 24 h |

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze ciprofloksacina. Doziranje kod djece i adolescenata sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre nije ispitivano.

Način primjene

MAROCEN film tablete treba progutati bez žvakanja sa odgovarajućom količinom tečnosti, nezavisno od obroka. Ukoliko se uzimaju na prazan želudac resorpcija aktivne supstance je brža. MAROCEN ne treba uzimati zajedno sa mliječnim proizvodima (mlijeko, jogurt) ili sa napicima obogaćenim mineralima (sok od pomorandže obogaćen kalcijumom), *vidjeti dio 4.5*.

U slučaju ozbiljne infekcije ili ukoliko pacijent nije u stanju da uzima tablete (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani) preporučuje se da se terapija počne intravenskom primjenom ciprofloksacina dok se ne stvore uslovi za prelazak na oralnu terapiju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ciprofloksacin, druge hinolone ili na pomoćne supstance u preparatu (*vidjeti dio 6.1*).
- Istovremena primjena ciprofloksacina sa tizanidinom (*vidjeti dio 4.5*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati kod bolesnika koji su prije imali ozbiljna neželjena dejstva kad su primjenjivali lijekove koji sadrže hinolon ili fluorohinolon (*vidjeti dio 4.8*). Liječenje tih bolesnika ciprofloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti i to nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika (*vidjeti takode dio 4.3*).

Ozbiljne infekcije i kombinovane infekcije sa Gram-pozitivnim i anaerobnim bakterijama

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za liječenje ozbiljnih infekcija i infekcija koje mogu biti izazvane Gram-pozitivnim i anaerobnim bakterijama. U ovim infekcijama preporučuje se istovremena primjena sa drugim odgovarajućim antibioticima.

Streptokokne infekcije (uključujući Streptococcus pneumoniae)

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

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis i cervicitis, epididimo-orhitis i inflamatornu bolest karlice može izazvati *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na fluorohinolone. Prema tome, ciprofloksacin treba primjenjivati u liječenju gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ako se može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *Neisseria gonorrhoeae*.

Za epididimo-orhitis i inflamatorne bolesti karlice empirijski ciprofloksacin treba primjenjivati samo u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibioticima (npr. cefalosporini) osim ako se može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *Neisseria gonorrhoeae*. Ukoliko do kliničkog poboljšanja ne dođe posle 3 dana liječenja, terapiju treba ponovo razmotriti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija na fluorohinolone *Escherichia-e coli*- najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta razlikuje se unutar Evropske Unije. Propisivačima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalencu rezistencije *Escherichia-e coli* na fluorohinolone.

Očekuje se da je jedna doza ciprofloksacina, koja se može primijeniti u nekomplikiranom cistitisu kod žena u premenopauzi, povezana s manjom efikasnošću nego duže trajanje liječenja. Ovo treba sve više uzeti u obzir budući da se povećava stepen rezistencije *Escherichia-e coli* na hinolone.

Intraabdominalne infekcije

Ne postoji dovoljno podataka o efikasnosti ciprofloksacina u liječenju postoperativnih intraabdominalnih infekcija.

Putnički proliv

Prije terapije ciprofloksacinom treba uzeti u obzir podatke o rezistenciji odgovarajućih bakterija u zemlji koja se posećuje.

Infekcije kosti i zglobova

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

Inhalacioni antraks

Primjena kod ljudi je bazirana na podacima o osjetljivosti u uslovima *in vitro*, osjetljivosti na laboratorijskim životinjama i na ograničenim podacima o osjetljivosti kod ljudi. Ljekar treba da ima u vidu nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina kod djece i adolescenata treba da bude u skladu sa raspoloživim zvaničnim vodičima. Liječenje mogu da počnu samo ljekari sa iskustvom u liječenju cistične fibroze i/ili ozbiljnih infekcija kod djece i adolescenata.

Utvrdeno je da ciprofloksacin izaziva artropatiju nosećih zglobova kod mladih laboratorijskih životinja. Podaci o bezbjednosti u randomiziranom dvostruko slijepom ispitivanju primjene ciprofloksacina kod djece (ciprofloksacin: n = 335, prosječna starost = 6.3 godine; kontrola: n = 349, prosječna starost = 6.2 godina; raspon starosti = od 1 do 17 godina) pokazalo je da je incidenca suspektne lijekom uzrokovane artropatije 7.2%, odnosno 4.6%, nakon 42 dana. Poslije jednogodišnjeg praćenja, incidenca lijekom uzrokovane artropatije iznosila je 9.0%, odnosno 5.7%. Porast suspektne lijekom uzrokovane artropatije u funkciji vremena nije bio statistički značajan između grupa. Zbog moguće pojave neželjenih dejstava na zglobovima i/ili okolnom tkivu, ciprofloksacin može da se koristi kod djece samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika (vidjeti dio 4.8).

Bronho-pulmonarne infekcije kod cistične fibroze

U klinička ispitivanja su bila uključena djeca i adolescenti uzrasta od 5 do 17 godina. Iskustvo primjene ciprofloksacina kod djece uzrasta od 1 do 5 godina je ograničeno.

Komplikovane urinarne infekcije i pijelonefritis

Primjena ciprofloksacina u liječenju infekcija urinarnog trakta treba da se razmotri u situacijama kada ne može da se primjeni druga terapija, a treba da bude bazirana na rezultatima mikrobioloških testova. U klinička ispitivanja su bila uključena djeca i adolescenti od 1 do 17 godina.

Druge specifične ozbiljne infekcije

Primjena ciprofloksacina u liječenju drugih ozbiljnih infekcija treba da bude u skladu sa zvaničnim vodičima, nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika, u situacijama kada druga terapija ne može da se koristi ili se konvencionalna terapija pokazala neuspješnom, a treba da bude bazirana na rezultatima mikrobioloških testova.

Primjena ciprofloksacina u terapiji ozbiljnih infekcija, koje nisu navedene, nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima i kliničko iskustvo je ograničeno. Zbog toga je neophodan oprez prilikom primjene ciprofloksacina u liječenju ovih infekcija.

Preosjetljivost

Preosjetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaksu i anafilaktoidne reakcije, mogu da nastanu poslije primjene jedne doze (vidjeti dio 4.8) i mogu da ugroze život pacijenta. Ukoliko se ove reakcije pojave, primjenu ciprofloksacina treba obustaviti i da se primjeni odgovarajuće liječenje.

Dugotrajna, onesposobljavajuća i potencijalno ireverzibilna ozbiljna neželjena dejstva

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koje zahvataju različite sisteme tijela, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski i čulni) kod bolesnika koji su primali hinolone i

fluorohinolone nezavisno od njihove starosti i predhodno prisutnim faktorima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljnog neželjenog dejstva primjenu levofloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet ljekaru koji im je propisao lijek.

Tendinitis i ruptura tetiva

Tendinitis i ruptura tetive (posebno Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja hinolonima i fluorohinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika sa presađenim solidnim organima i onih koji se istovremeno liječe kortikosteroidima. Stoga se istovremena primjena kortikosteroida mora izbjegavati.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje levofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Ciprofloksacin treba oprezno koristiti u bolesnika s mijastenijom gravis jer može doći do egzacerbacije simptoma (vidjeti dio 4.8.).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebno u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorohinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom) i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su kod bolesnika koji primaju fluorohinolone (vidjeti dio 4.8.).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika sa aneurizmatskom bolesti ili sa urođenom bolesti srčanih zalistaka u porodičnoj anamnezi, ili kod bolesnika kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuv arteritis ili arteritis divovskih ćelija ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istovremeno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate ljekaru u hitnoj medicinskoj službi.

Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Poremećaji vida

Ako vid počne slabiti ili se primijete bilo kakvi efekti na očima, bolesnik bi se odmah trebao savjetovati s oftalmologom.

Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin može da izazove reakcije fotosenzitivnosti na koži. Pacijente treba savjetovati da izbjegavaju direktno izlaganje ili jakoj sunčevoj svetlosti ili UV zračenju u toku liječenja ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.8.).

Napadi

Poznato je da hinoloni mogu da budu okidač za pojavu konvulzija ili da smanje prag za pojavu konvulzija. Prijavljeni su slučajevi epilepsije. Preporučuje se oprez prilikom primjene ciprofloksacina kod pacijenata sa poremećajima CNS koji su predisponirani na pojavu konvulzija. Ukoliko se pojave konvulzije terapiju ciprofloksacinom treba obustaviti (vidjeti dio 4.8.).

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzorimotorne polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabosti kod bolesnika koji su primali hinolone i fluorohinolone. Bolesnici koji se liječe ciprofloksacinom moraju se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog ljekara ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Mišićno-skeletni sistem

Generalno, ciprofloksacin ne treba da se koristi kod pacijenata sa predhodnim oboljenjem ili oštećenjem tetiva nakon primjene hinolona. Ipak, u veoma rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološke potvrde osjetljivosti uzročnika i procjene odnosa koristi i rizika, ciprofloksacin može da se propiše za liječenje određenih ozbiljnih infekcija, naročito ukoliko se standardna terapija pokazala neuspješnom ili u slučaju bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki podaci mogu da opravdaju primjenu ciprofloksacina.

Usljed primjene ciprofloksacina može doći do tendinitisa i rupture tetiva (naročito Ahilove tetive), ponekad bilateralno, već u toku prvih 48 sati liječenja. Inflamacija i rupturi tetive mogu se dogoditi i nekoliko mjeseci poslije prekida primjene ciprofloksacina. Rizik pojave tendinopatije može da bude veći kod starijih pacijenata ili kod onih koji istovremeno primaju kortikosteroide (vidjeti dio 4.8).

Nakon pojave prvog znaka tendinitisa (npr. bolni otok, inflamacija) primjenu ciprofloksacina treba obustaviti. Pacijentu treba savjetovati da zahvaćena noga miruje.

Ciprofloksacin treba oprezno koristiti kod pacijenata sa miastenijom gravis zbog toga što se simptomi mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8).

Centralni nervni sistem

Psihijatrijske reakcije mogu da se jave već nakon prve primene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu da napreduju do suicidalnih ideja/misli koji kulminiraju pokušajem samoubistva ili izvršenjem samoubistva. U ovim slučajevima, terapija ciprofloksacinom treba da se obustavi.

Prijavljeni su slučajevi polineuropatije (na osnovu neuroloških simptoma kao što su bol, pečenje, senzorni poremećaji ili mišićna slabost samu ili u kombinaciji) kod pacijenata na terapiji ciprofloksacinom. Ukoliko se jave simptomi polineuropatije (bol, pečenje, mravinjanje, utrnulost i/ili mišićna slabost), terapija ciprofloksacinom se obustavlja da bi se spriječio razvoj ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8).

Kardiološki poremećaji

Fluorohinolone, uključujući i ciprofloksacin, treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata koji imaju faktore rizika za produženje QT intervala kao što su, na primjer:

- Kongenitalno dug QT sindrom.
- Istovremena primjena lijekova za koje je poznato da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klasa IA i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici).
- Nekorigovana ravnoteža elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezaemija).
- Oboljenje srca (npr. zastoj srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji pacijenti i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produžavaju QTc. Prema tome, neophodan je oprez kad se kod ovih pacijenata koriste fluorohinoloni uključujući i ciprofloksacin (vidjeti dijelove 4.2 Stariji pacijenti, 4.5, 4.8 i 4.9).

Disglikemija

Kao i prilikom primene ostalih hinolona, mogu se javiti poremećaji nivoa glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično kod pacijenata sa dijabetesom koji se istovremeno liječe oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Kod bolesnika sa dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi.

Gastrointestinalni trakt

Pojava ozbiljnog i perzistentnog proliva u toku ili nakon liječenja ciprofloksacinom (uključujući i nekoliko nedelja nakon liječenja) može da ukaže na pojavu pseudomembranoznog kolitisa (koji ugrožava život i može da ima fatalni ishod) i zahteva hitno liječenje (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju,

terapiju ciprofloksacinom treba odmah obustaviti i primeniti odgovarajuće terapijske mere. Lijekovi koji inhibiraju peristaltiku su u ovom slučaju kontraindikovani.

Bubrezi i urinarni sistem

Prijavljeni su slučajevi kristalurije povezane sa primjenom ciprofloksacina (*vidjeti dio 4.8*). Pacijenti koji koriste ciprofloksacin treba da budu dobro hidrirani, a povećanu alkalnost urina treba izbjegavati.

Oštećena funkcija bubrega

Pošto se ciprofloksacin uglavnom izlučuje u nepromijenjenom obliku preko bubrega potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata koji imaju oslabljenu funkciju bubrega (*vidjeti dio 4.2*) kako bi se izbjegla neželjena dejstva zbog akumulacije ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

Prijavljeni su slučajevi nekroze i insuficijencije jetre opasne po život nakon primjene ciprofloksacina (*vidjeti dio 4.8*). Ukoliko se jave bilo koji znaci i simptomi bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamna boja urina, pruritus ili osetljivost abdomena) liječenje treba obustaviti.

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Prijavljene su hemolitičke reakcije poslije primjene ciprofloksacina kod pacijenata sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Treba izbjegavati primjenu ciprofloksacina kod ovih pacijenata, osim u slučajevima kada očekivana korist prevazilazi potencijalni rizik. U tom slučaju pacijenta treba pratiti zbog pojave hemolize.

Rezistencija

U toku ili nakon liječenja ciprofloksacinom mogu da se izoluju bakterije koje su rezistentne na ciprofloksacin sa ili bez klinički ispoljene superinfekcije. Može da postoji poseban rizik od selekcije bakterija koje su rezistentne na ciprofloksacin kod dugotrajne primjene i kod liječenja nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija izazvanih sa *Staphylococcus* i *Pseudomonas* vrstama.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i može da izazove porast koncentracija istovremeno davanih lijekova koji se metabolišu preko ovog izoenzima (teofilin, klopazin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin). Istovremena primjena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindikovana. Prema tome, pacijente koji istovremeno uzimaju ove lijekove i ciprofloksacin treba pažljivo pratiti zbog pojave kliničkih znakova predoziranja, pa može biti neophodno određivanje koncentracija (npr. teofilina) u serumu (*vidjeti dio 4.5*).

Metotreksat

Ne preporučuje se istovremena primjena ciprofloksacina i metotreksata (*vidjeti dio 4.5*).

Interakcije sa laboratorijskim testovima

Ispitivanje *in vitro* aktivnosti ciprofloksacina na *Mycobacterium tuberculosis* u uzorcima od pacijenata koji trenutno uzimaju ciprofloksacin može dati lažno negativne rezultate u bakteriološkim testovima.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih lijekova na ciprofloksacin

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao drugi fluorohinolone, treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji koriste lijekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmici klasa IA i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (*vidjeti dio 4.4*).

Formiranje helatnih kompleksa

Kod istovremene oralne primjene ciprofloksacina i lijekova koji sadrže viševalentne katjone i mineralnih suplemenata (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum, gvožđe), lijekova koji vezuju fosfatne polimere (npr. sevelamer ili lantan karbonat), sukralfata ili antacida i visoko pufervisanih lijekova (npr. didanozin tablete) koji sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum dolazi do smanjenja resorpcije ciprofloksacina. Ciprofloksacin treba uzimati ili 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata poslije primjene ovih lijekova. Ograničenje se ne odnosi na antacide koji pripadaju grupi H₂ blokatora.

Hrana i mliječni proizvodi

Kalcijum u hrani ne utiče značajno na resorpciju ciprofloksacina. Istovremeno uzimanje mliječnih proizvoda ili pića sa povećanim sadržajem minerala (npr. mlijeko, jogurt, sok od narandže sa povećanim sadržajem kalcijuma) i ciprofloksacina treba izbjegavati zbog toga što se resorpcija ciprofloksacina može smanjiti.

Probenecid

Probenecid utiče na izlučivanje ciprofloksacina preko bubrega. Istovremena primjena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentracije ciprofloksacina u serumu.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava resorpciju ciklofloksacina (poslije oralne primjene) zbog čega se ranije javljaju najveće koncentracije u plazmi. Nije bilo uticaja na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primjena ciprofloksacina i lijekova koji sadrže omeprazol rezultirala je blagim smanjenjem C_{max} i PIK ciprofloksacina.

Uticaj ciprofloksacina na druge lijekove

Tizanidin

Tizanidin se ne smije primjenjivati istovremeno sa ciprofloksacinom (*vidjeti dio 4.3*). U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima zabilježen je porast koncentracije tizanidina u serumu (porast C_{max} : 7 puta, raspon: 4 - 21 puta; porast PIK: 10 puta, raspon: 6 - 24 puta) kada su istovremeno primjenjivani tizanidin i ciprofloksacin. Porast koncentracije tizanidina u serumu bio je praćen pojavom potenciranog hipotenzivnog i sedativnog efekta.

Metotreksat

Kod istovremene primjene ciprofloksacina i metotreksata može doći do inhibicije bubrežnog tubularnog transporta metotreksata, što može dovesti do povećanja njegove koncentracije u plazmi i povećanog rizika pojave toksičnih efekata metotreksata. Ne preporučuje se istovremena primjena metotreksata i ciprofloksacina (*vidjeti dio 4.4*).

Teofilin

Istovremena primjena teofilina i ciprofloksacina može dovesti neželjenog povećanja koncentracije teofilina u serumu. Ovo može izazvati neželjena dejstva teofilina koje rijetko mogu da budu opasne po život pacijenta ili fatalne. U toku primjene kombinacije treba provjeravati koncentracije teofilina u serumu i smanjiti dozu smanjiti prema potrebi (*vidjeti dio 4.4*).

Drugi derivati ksantina

Kod istovremene primjene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina) prijavljene su povećane koncentracije derivata ksantina u serumu.

Fenitoin

Kod istovremene primjene ciprofloksacina i fenitoina, može doći do povećanja ili smanjenja koncentracije fenitoina u serumu, pa se preporučuje praćenje njegovih koncentracija.

Ciklosporin

Poslije istovremene primjene ciprofloksacina i ciklosporina opisano je prolazno povećanje koncentracije kreatinina u serumu. Neophodno je da se često (dva puta nedjeljno) kontroliše koncentracija kreatinina u serumu ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Istovremena primjena ciprofloksacina i antagonista vitamina K može potencirati antikoagulantna dejstva. Rizik može da varira u zavisnosti od infekcije, starosti i opšteg stanja pacijenta, tako da je teško procijeniti doprinos ciprofloksacina povećanju INR (internacionalni normalizovani odnos). Preporučuje se često praćenje INR u toku i kratko poslije istovremene primjene ciprofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim studijama pokazano je da istovremena primjena duloksetina i jakih inhibitora CYP1A2 isoenzima kao što je fluvoksamin može dovesti do povećanja PIK i C_{max} duloksetina. Iako nisu

dostupni podaci za moguću interakciju sa ciprofloksacinom mogu se očekivati slični efekti poslije istovremene primjene (*vidjeti dio 4.4*).

Ropinirol

U kliničkoj studiji pokazano je da istovremena primjena ropinirola i ciprofloksacina, koji je umjeren inhibitor izoenzima CYP1A2, dovodi do povećanja C_{max} i PIK ropinirola za 60% odnosno 84%). Preporučuje se praćenje neželjenih dejstava ropinirola i prilagođavanje doze u toku i kratko poslije njegove istovremene primjene sa ciprofloksacinom (*vidjeti dio 4.4*).

Lidokain

Na zdravim dobrovoljcima pokazano je da istovremena primjena lidokaina i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora izoenzima CYP1A2, smanjuje klirens intravenski datog lidokaina za 22%. Iako se liječenje lidokainom dobro podnosi, poslije istovremene primjene sa ciprofloksacinom moguća su neželjena dejstva.

Klozapin

Nakon istovremene primjene 250 mg ciprofloksacina sa klozapinom, u toku 7 dana, došlo je do porasta koncentracije klozapina i njegovog metabolita N-demetilclozapina u serumu za 29% odnosno 31%. Preporučuje se kliničko praćenje i odgovarajuće prilagođavanje doze klozapina u toku i kratko poslije istovremene primjene sa ciprofloksacinom (*vidjeti dio 4.4*).

Sildenafil

Poslije istovremene primjene oralne doza od 50 mg sildenafil i 500 mg ciprofloksacina na zdravim dobrovoljcima C_{max} i PIK sildenafil su povećani za oko dva puta. Oprez je neophodan prilikom istovremene primjene ciprofloksacina i sildenafil uzimajući u obzir moguće rizike i koristi.

Agomelatin

U kliničkim je ispitivanjima pokazano da fluvoksamin, kao jaki inhibitor izoenzima CYP450 1A2, značajno inhibira metabolizam agomelatina što rezultira 60-erostrukim povećanjem izloženosti agomelatina. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućim interakcijama s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primjene (*vidjeti dio "Citohrom P450" u dijelu 4.4.*).

Zolpidem

Istovremena primjena sa ciprofloksacinom može dovesti do povećanja nivoa zolpidema u krvi te se istovremena primjena ne preporučuje.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Raspoloživi podaci o primjeni ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na teratogeno dejstvo ili fetalnu i neonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na eksperimentalnim životinjama nisu pokazala direktne ili indirektne štetne efekte ciprofloksacina. U prenatalnom periodu i kod mladih životinja izloženih hinolonima, primećeni su efekti na nezrelu hrskavicu. Zbog toga se ne može isključiti mogućnost oštećenja zglobne hrskavice kod fetusa (*vidjeti dio 5.3*). Kao mjera predostrožnosti ne preporučuje se primjena ciprofloksacina u toku trudnoće. i samim tim se ne preporučuje primjena ciprofloksacina u periodu trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u mlijeko dojilje. Zbog potencijalnog rizika od oštećenja zglobne hrskavice ne preporučuje se njegova primjena u periodu dojenja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Zbog neuroloških dejstava ciprofloksacin može da utiče na reakciono vrijeme. Zbog toga, sposobnost upravljanja vozilom ili mašinama može da bude oslabljena.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva ciprofloksacina su mučnina i dijareja.

Neželjena dejstva dobijena u kliničkim studijama i post-marketinškom praćenju ciprofloksacina poslije oralne, intravenske i sekvencijalne terapije razvrstana u kategorije prikazana su

u slijedećoj tabeli. Analiza frekvencije uzima u obzir podatke poslije oralne i intravenske primjene ciprofloksacina.

| Organski sistem | Često ≥1/100 do <1/10 | Manje često ≥ 1/1,000 do < 1/100 | Rijetko ≥ 1/10000 do < 1/1000 | Veoma rijetko < 1/10000 | Učestalost nije poznata (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka) |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|--|--|--|
| Infekcije i infestacije | | Gljivične superinfekcije | | | |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | | Eozinofilija | Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija | Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (opasan po život) Depresija kostne srži (opasan po život) | |
| Poremećaji imunog sistema | | | Alergijske reakcije Alergijski edem/angioedem | Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (opasan po život) (<i>vidjeti dio 4.4</i>) Reakcije slične serumskoj bolesti | |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | | Anoreksija | Hiperglikemija Hipoglikemija (<i>vidjeti dio 4.4</i>) | | Hipoglike mijska koma (<i>vidjeti dio 4.4</i>). |
| Endokrini poremećaji | | | | | Sindrom neodgova rajuće sekrecije antidiurets kog hormona (engl. <i>syndrome of inappropri ate secretion of antidiureti c hormone, SIADH</i>) |
| Psihijatrijski poremećaji* | | Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija | Konfuzija i dezorijentacija Anksioznost Nenormalni snovi Depresija (koja može da kulminira suicidnim idejama/mislama | Psihotične reakcije (koje mogu da kulminiraju suicidnim idejama/misli ma ili pokušajem samoubistva i | manija, hipomanij a |

| | | | | | |
|---|-------------------|--|--|---|---|
| | | | ili pokušajem samoubistva i izvršenim samoubistvom) (vidjeti dio 4.4) Halucinacije | izvršenim samoubistvom) (vidjeti dio 4.4) | |
| Poremećaji nervnog sistema* | | Glavobolja Vrtoglavica Poremećaj spavanja Poremećaj čula ukusa | Parestezija i dizestezija Hipoestezija Tremor Konvulzije (uključujući status epilepticus) (vidjeti dio 4.4.) Vertigo | Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaji olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor cerebri | Periferna neuropatija i polineuropatija (vidjeti dio 4.4.) |
| Poremećaji oka* | | | Poremećaj vida (npr. diplopija) | Poremećaj kolornog vida | |
| Poremećaji uha i lavirinta* | | | Tinitus Gubitak sluha Poremećaj sluha | | |
| Poremećaji srca** | | | Tahikardija | | Ventrikularna aritmija i torsades de pointes (uglavnom prijavljeni kod pacijenata sa faktorima rizika ta produženje QT), Produženje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9) |
| Vaskularni poremećaji** | | | Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa | Vaskulitis | |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | | | Dispnea (uključujući astmatično stanje) | | |
| Gastrointestinalni poremećaji | Mučnina Proliv | Povraćanje Gastrointestinalni i bolovi u abdomenu Dispepsija Gasovi | Kolitis povezan sa primjenom antibiotika (veoma rijetko sa mogućim fatalnim ishodom), vidjeti dio 4.4 | Pankreatitis | |
| Hepatobilijarni poremećaji | | Porast transaminaza Porast bilirubina | Oštećenje jetre Holestatski ikterus Hepatitis | Nekroza jetre (koja retko napreduje do insuficijencije jetre opasne po život), | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|---|
| | | | | <i>vidjeti dio 4.4.</i> | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Ospa Pruritus Urtikarija | Reakcije fotosenzitivnosti (<i>vidjeti dio 4.4.</i>) | Petehije <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom (potencijalno opasan po život) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasan po život) | Akutna generalizovana egzantematозна postuloza (AGEP) (DRESS, od eng. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) |
| Poremećaji mišića, skeleta i vezivnog tkiva | | Mišićno-skeletni bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u grudima) Artralgiya | Mijalgija Artritis Povećani tonus mišića Grčevi u mišićima | Mišićna slabost Tendinitis Ruptura tetive (uglavnom Ahilove tetive), (<i>vidjeti dio 4.4.</i>) Pogoršanje simptoma miastenije gravis (<i>vidjeti dio 4.4.</i>) | |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | | Oštećenje bubrežne funkcije | Bubrežna insuficijencija Hematurija Kristaluriya (<i>vidjeti dio 4.4.</i>) Tubulointersticijalni nefritis | | |
| Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene* | | Astenija Groznica | Edem Znojenje (hiperhidroza) | | |
| Ispitivanja | | Porast alkalne fosfataze u krvi | Porast amilaze | | Povećan INR (kod pacijenata liječenim antagonistima vitamina K) |

* Vezano na primjenu hinolona i fluorohinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koje zahvataju različite klase organskih sistema i čula, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane sa parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od predhodno prisutnih faktora rizika (*vidjeti dio 4.4.*).

** Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad sa rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom) i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su kod bolesnika koji primaju fluorohinolone (*vidjeti dio 4.4.*).

Pedijatrijski pacijenti

Incidenca artropatije se odnosi na podatke iz studija za odrasle. Kod djece se artropatija javlja češće (*vidjeti dio 4.4.*)

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Predoziranje sa 12 g ciprofloksacina se manifestovalo blagim simptomima toksičnosti. Akutno predoziranje sa 16 g je izazvalo akutnu bubrežnu insuficijenciju.

Simptomi predoziranja su: vrtoglavica, tremor, glavobolja, umor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, nelagodnost u abdomenu, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kristalurija i hematurija. Prijavljena je pojava reverzibilne renalne toksičnosti.

Pored rutinskih urgentnih mera (npr. ventrikularno pražnjenje, a poslije toga aktivni ugalj), preporučuje se praćenje bubrežne funkcije, uključujući praćenje pH urina i, ukoliko je potrebno, acidifikacija urina u cilju prevencije kristalurije. Pacijente treba dobro hidrirati. Antacidi koji sadrže kalcijum ili magnezijum mogu teorijski smanjiti resorpciju prevelikih doza ciprofloksacina.

Samo mala količina ciprofloksacina (<10%) se otklanja hemodijalizom i peritonealnom dijalizom. U slučaju predoziranja treba početi simptomatsko liječenje. Treba pratiti promjene u EKG zbog mogućnosti produženja QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

Farmakoterapijska grupa: Fluorohinoloni

ATC kod: J01MA02

Mehanizam dejstva

Obzirom da je fluorohinolonski lijek, baktericidno dejstvo ciprofloksacina nastaje inhibicijom i topoizomeraze tipa II (DNK-giraza) i topoisomeraze IV koji su neophodni za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ciprofloksacina za neki bakterijski patogen i odnosa između površine ispod krive (PIK) i MIK.

Mehanizam rezistencije

Istraživanja rezistencije u *in vitro* uslovima pokazala su da rezistencija na ciprofloksacin najčešće nastaje postepeno usljed mutacije bakterijske DNK-giraze i topoizomeraze na ciljnim mjestima. Step en unakrsne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju uvijek dovesti do kliničke rezistencije, dok multiple mutacije najčešće rezultuju kliničkom rezistencijom na većinu ili na sve aktivne supstance u okviru grupe.

Rezistencija nastala usljed nepropustljivosti za aktivne supstance i/ili njihovog ispumpavanja uz pomoć efluks pumpi, može da ima različit uticaj na osjetljivost bakterija na fluorohinolone, što zavisi od fizičko-hemijskih osobina pojedinih fluorohinolona i afiniteta bakterijskog transportnih sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije se često zapažaju u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su permeabilne barijere (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi, mogu da utiču na osjetljivost na ciprofloksacin.

Prijavljena je pojava plazmidima posredovane rezistencije kodirane qnr-genima.

Antibakterijski spektar

U tabeli su prikazane granične vrijednosti koje odvajaju osjetljive, prosječno osjetljive i rezistentne vrste na ciprofloksacin:

Preporuke Evropskog komiteta za testiranje osjetljivosti na antibiotike (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST)

| Mikroorganizam | Osjetljivost | Rezistencija |
|--|----------------|----------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | S ≤ 0.25 mg/L | R > 0.5 mg/L |
| <i>Salmonella</i> spp. | S ≤ 0.06 mg/L | R > 0.06 mg/L |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | S ≤ 0.5 mg/L | R > 0.5 mg/L |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> spp. 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 koje nisu vezane za vrstu bakterije * | S ≤ 0.5 mg/L | R > 0.5 mg/L |

¹ *Staphylococcus* spp. - granične vrednosti se odnose na terapiju visokim dozama ciprofloksacina.

* Granične vrijednosti koje nisu vezane za vrstu bakterije određene su uglavnom na osnovu farmakokinetičkih/farmakodinamskih podataka i ne zavise od MIK za specifične vrste. Treba ih koristiti samo za vrste koje nemaju definisane granične vrednosti i ne treba ih koristiti za bakterije za koje se ne preporučuje testiranje osjetljivosti.

Prevalencija stečene rezistencije za određene bakterije može da varira geografski i da se mijenja u toku vremena, pa su zbog toga poželjni lokalni podaci o rezistenciji, naročito kada se radi o liječenju ozbiljnih infekcija. Ako je potrebno treba tražiti savjet eksperta kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da efikasnost lijeka kod nekih vrsta infekcija nije pouzdano utvrđena.

Mikroorganizmi su grupisani prema njihovoj osjetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus species* vidjeti dio 4.4):

| Vrste koje su obično osjetljive na ciprofloksacin: |
|---|
| Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi: <i>Aeromonas</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> *, <i>Legionella</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i> *, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Pasteurella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp. *, <i>Shigella</i> spp.*, <i>Vibrio</i> spp., <i>Yersinia pestis</i> |
| Anaerobni mikroorganizmi: <i>Mobiluncus</i> |
| Drugi mikroorganizmi: <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$), <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$), <i>Mycoplasma hominis</i> (\$), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem: |
| Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Enterococcus faecalis</i> (\$), <i>Staphylococcus</i> spp.* (2) |
| Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi: <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> * |
| Anaerobni mikroorganizmi: <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Propionibacterium acnes</i> |
| Nasljedno rezistentni organizmi: |
| Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Actinomyces</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> |
| Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Anaerobni mikroorganizmi: sve osim gore navedenih |
| Drugi mikroorganizmi: <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| * Klinička efikasnost je potvrđena za osjetljive sojeve u odobrenim indikacijama. |
| * Rezistencija je veća od 50% u većini država EU. |
| (\$) Prirodna intermedijarna osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. |
| (1) Ispitivanja su urađena na inficiranim eksperimentalnim životinjama nakon inhalacije spora <i>Bacillus anthracis</i> . Ova ispitivanja su pokazala da se kod ranog uvođenja antibiotske terapije, |

odmah nakon ekspozicije, sprječava nastanak bolesti, ukoliko je tretman usmjeren na smanjenje broja spora bakterije ispod infektivne doze. Preporučena primjena kod ljudi su bazirane na podacima o osjetljivosti u *in vitro* uslovima, osjetljivosti kod laboratorijskih životinja i na ograničenim podacima o osjetljivosti kod ljudi. Dvomjesečno liječenje ciprofloksacinom kod odraslih, u dozi od 500 mg dva puta na dan, *per os*, smatra se efikasnim u prevenciji infekcije antraksom kod ljudi. Ljekar treba da ima u vidu nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

(2) Meticilin rezistentni *S. aureus* je veoma često rezistentan na fluorohinolone. Učestalost rezistencije na meticilin je oko 20-50% za sve vrste stafilokoka i obično je veća u nozokomijalnim izolatima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primjene jedne doze ciprofloksacin tableta od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se brzo i potpuno resorbuje, uglavnom iz tankog creva dostižući najveće koncentracije u serumu nakon 1-2 sata.

Kod primjene pojedinačnih doza od 100 mg do 750 mg postižu se dozno zavisne maksimalne koncentracije (C_{max}) u serumu u rasponu od 0.56 mg/L do 3.7 mg/L. Koncentracije u serumu rastu proporcionalno povećanju doze do doze od 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost ciprofloksacina je oko 70-80%.

Kod primjene oralne doze od 500 mg na 12 sati površina ispod krive (PIK) je ekvivalentna površini ispod krive nakon primjene intravenske infuzije ciprofloksacina u dozi od 400 mg u toku 60 minuta na svakih 12 sati.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je slabo (20-30%). Ciprofloksacin se u plazmi nalazi uglavnom u nejonizovanom obliku i u ravnotežnim koncentracijama ima veliki volumen distribucije (2-3 L/kg). Ciprofloksacin postiže velike koncentracije u raznim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarni makrofagi, biopsija tkiva), sinusi, inflamirane lezije (tečnost iz plikova) i urogenitalni trakt (mokraća, prostata, endometrijum), gdje su ukupne koncentracije veće od koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Prijavljene su niske koncentracije četiri metabolita ciprofloksacina koji su identifikovani kao deetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksaciprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti u *in vitro* uslovima pokazuju antibakterijsko dejstvo, ali u manjoj meri u odnosu na ciprofloksacin.

Ciprofloksacin je poznat kao umjereni inhibitor izoenzima CYP 450 1A2.

Eliminacija

Ciprofloksacin se izlučuje uglavnom u nepromijenjenom obliku putem bubrega i u manjoj mjeri fecesom. Poluvrijeme eliminacije ciprofloksacina iz seruma kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom iznosi oko 4-7 sati.

| Izlučivanje ciprofloksacina (% od doze) | Oralna primjena | |
|---|-----------------|-------|
| | Urin | Feces |
| Ciprofloksacin | 44.7 | 25.0 |
| Metaboliti (M1-M4) | 11.3 | 7.5 |

Renalni klirens iznosi od 180 do 300 mL/kg/h, a ukupni klirens od 480 do 600 mL/kg/h. Izlučivanje se odvija aktivnom glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Kod ozbiljnog oštećenja bubrežne funkcije poluvreme eliminacije ciprofloksacina se povećava i do 12 sati.

Nerenalni klirens ciprofloksacina se uglavnom odvija transintestinalnom sekrecijom i metabolizmom. Oko 1% primjenjene doze izlučuje se putem žuči. Ciprofloksacin postiže visoke koncentracije u žuči.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih pacijenata su ograničeni.

U studiji sprovedenoj na djeci C_{max} i PIK nisu bili zavisni od starosti (kod djece starije od jedne godine). Nije zapaženo povećanje C_{max} i PIK nakon višekratnog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno). Kod 10 djece sa ozbiljnom sepsom C_{max} je bila 6.1 mg/L (raspon 4.6-8.3 mg/L) nakon jednočasovne intravenske infuzije u dozi od 10 mg/kg kod djece starosti manje od jedne godine u poređenju sa 7.2 mg/L (raspon 4.7-11.8 mg/L) kod djece starosti 1-5 godina. Vrednosti PIK su bile 17.4 mg·h/L (raspon 11.8-32.0 mg·h/L), odnosno 16.5 mg·h/L (raspon 11.0-23.8 mg·h/L) u odgovarajućim starosnim grupama.

Ove vrijednosti su u rasponu vrijednosti prijavljenih za odrasle u terapijskim dozama ciprofloksacina. Na osnovu populacionih farmakokinetičkih analiza kod pedijatrijskih pacijenata sa raznim infekcijama predviđeno poluvreme eliminacije kod dece je oko 4-5 h, a bioraspoloživost nakon primjene oralne suspenzije je između 50% i 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci nisu ukazali na posebne rizike za ljude na osnovu konvencionalnih studija u kojima je ispitivana toksičnost poslije primjene jedne doze, ponovljenog doziranja, ispitivanja karcinogenog potencijala i toksičnih efekata na reprodukciju.

Kao i neki drugi hinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja u klinički relevantnim nivoima ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorigeni efekat ciprofloksacina *in vitro* i kod laboratorijskih životinja. Ovaj efekat je sličan efektima drugih inhibitora giraze.

Dejstvo na zglobove

Kao i drugi inhibitori giraze, ciprofloksacin izaziva oštećenje nosećih zglobova kod mladih laboratorijskih životinja. Step en oštećenja hrskavice varira u zavisnosti od uzrasta, životinjske vrste i doze; oštećenja se mogu smanjiti smanjenjem težine na zglobovima. Ispitivanja na odraslim životinjama (pacov, pas) nisu pokazala oštećenje hrskavice. Ispitivanje na mladim psima pokazalo je da ciprofloksacin izaziva ozbiljna oštećenja zglobova poslije primjene u toku dvije nedjelje, pri čemu su ta oštećenja bila vidljiva i poslije 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Celuloza, mikrokristalna
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat
- Povidon K25
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Omotač:

- Hipromeloza
- Titan-dioksid E 171, C.I. 77891
- Talk
- Propilenglikol

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kartonska kutija sa jednim blisterom (PVC/PVDC i Al folija) sa 10 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene lijeka

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-3303/20 od 16.11.2020. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.06.2023.