

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

- Δ Aristin-C 400 mg/200 ml rastvor za infuziju
- Δ Aristin-C 200 mg/100 ml rastvor za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Staklena boca od 100 ml rastvora za infuziju sadrži 200 mg ciprofloksacina. Sadržaj natrij hlorida je 900 mg (15,4 mmol).
Staklena boca od 200 ml rastvora za infuziju sadrži 400 mg ciprofloksacina. Sadržaj natrij hlorida je 1800 mg (30,8 mmol).

Za potpuni popis pomoćnih sastojaka, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju
Bistar providan, skoro bezbojni do blago žućkasti rastvor
pH vrijednost rastvora je u rasponu 3,9 do 4,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aristin-C je indiciran za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1). Prije početka primjene terapije potrebno je obratiti posebnu pažnju dostupnim informacijama o rezistenciji na ciprofloksacin.

Moraju se u obzir uzeti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Odrasli

- Infekcije donjih disajnih puteva uzrokovane gram-negativnim bakterijama
 - pogoršanje hronične opstruktivne plućne bolesti. U pogoršanju hronične opstruktivne bolesti pluća ciprofloksacin treba koristiti samo ako se smatra neprimjerenim primjena drugih antibakterijskih sredstava koji se uobičajeno preporučuju za liječenje ovih infekcija.
 - bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija
 - pneumonija
- Hronična gnojna upala srednjeg uha
- Akutno pogoršanje hroničnog sinusitisa posebno onog uzrokovanog gram-negativnim bakterijama
- Infekcije urinarnog trakta
- Akutni pijelonefritis
- Komplikovani pijelonefritis
- Bakterijski prostatitis
- Infekcije reproduktivnog sistema
 - epididimo-orhitis uključujući slučajeve uzrokovane sa *Neisseria gonorrhoeae*
 - upalna bolest zdjelice uključujući slučajeve uzrokovane sa *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (npr. putnička dijareja)
- Intra-abdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekog tkiva uzrokovane gram-negativnim bakterijama
- Maligna upala spoljašnjeg uha
- Infekcije kostiju i zglobova
- Inhalatorni antraks (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje)

Ciprofloksacin se može primjenjivati kod liječenju bolesnika sa neutropenijom uz groznicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Djeca i adolescenti

- Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze uzrokovane sa *Pseudomonas aeruginosa*
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis
- Inhalatorni antraks (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje)

Ciprofloksacin se također koristi za liječenje teških infekcija kod djece i adolescenata, kada je to potrebno.

Liječenje treba biti započeto samo od strane ljekara koji imaju iskustva 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 se određuje na osnovu indikacije, težine i mjesta infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, funkcije bubrega kod bolesnika, a kod djece i adolescenata i tjelesne mase.

Trajanje liječenja zavisi od težine bolesti, kao i od kliničke slike i bakteriološkog nalaza.

Odlukom ljekara, ako postoje klinički razlozi, početna intravenska primjena ciprofloksacina može biti zamijenjena oralnim liječenjem, tabletama ili suspenzijom. Intravensko liječenje, što je moguće prije, mora slijediti oralna primjena lijeka.

U ozbiljnim slučajevima, ili kad nije moguće uzimanje tableta (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani), preporučuje se započeti intravensku terapiju ciprofloksacinom do mogućeg prijelaza na oralnu primjenu.

Liječenje infekcija uzrokovanih nekim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) može zahtijevati uzimanje većih doza ciprofloksacina i istovremenu primjenu drugih odgovarajućih antibakterijskih lijekova.

Liječenje nekih infekcija (npr. upalne bolesti zdjelice, intra-abdominalnih infekcija, infekcija kod bolesnika sa neutropenijom i infekcija kostiju i zglobova), može zahtijevati istovremenu primjenu lijeka sa drugim, odgovarajućim antibakterijskim lijekovima zavisno od prisutnih patogena.

Odrasli

Indikacije	Dnevna doza u mg	Trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralnu terapiju čim prije)	
Infekcije donjih disajnih puteva	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana	
Infekcije gornjih disajnih puteva:	Akutno pogoršanje hroničnog sinusitisa	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
	Hronična gnojna upala srednjeg uha	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
	Maligna upala spoljašnjeg uha	400 mg tri puta na dan	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije urinarnog trakta (vidjeti dio 4.4.):	Komplikovani i nekomplikovani pijelonefritis	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 21 dan, može se nastaviti duže od 21 dan u posebnim slučajevima (poput apscesa)

	Prostatitis	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	2 do 4 sedmice (akutno)
Infekcije reproduktivnog sistema:	Epididimo-orhitis i upalne bolesti zdjelice	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	najmanje 14 dana
Infekcije gastrointestinalnog trakta i intra-abdominalne infekcije	Proljev uzrokovan bakterijskim patogenima uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip I i empirijsko liječenje teških 'putničkih' proljeva	400 mg dva puta na dan	1 dan
	Proljev uzrokovan sa <i>Shigella dysenteriae</i> tip I	400 mg dva puta na dan	5 dana
	Proljev uzrokovan sa <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dva puta na dan	3 dana
	Tifusna groznica	400 mg dva puta na dan	7 dana
	Intra-abdominalne infekcije uzrokovane gram-negativnim bakterijama	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekog tkiva		400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova Ciprofloksacin se mora primijeniti zajedno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (lijekovima)		400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	Maksimalno do 3 mjeseca
Bolesnici sa neutropenijom uz groznicu za koju se sumnja da je prouzrokovana bakterijskom infekcijom - ciprofloksacin se mora primijeniti zajedno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (lijekovima) u skladu sa važećim smjernicama.		400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	Terapiju treba nastaviti tokom cijelog trajanja neutropenije
Profilaksa poslije izlaganja inhalatornom antraksu i kurativno liječenje osoba sa indiciranim parenteralnim liječenjem Primjenu lijeka treba započeti odmah nakon sumnje ili potvrde o izlaganju.		400 mg dva puta na dan	60 dana poslije potvrde o izlaganju <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacija	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralno liječenje čim je to moguće)
Cistična fibroza	10 mg/kg tjelesne mase tri puta na dan sa maksimalno 400 mg po dozi	10 do 14 dana

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis	6 mg/kg tjelesne mase do 10 mg/kg tjelesne mase tri puta na dan sa maksimalno 400 mg po dozi	10 do 21 dan
Liječenje poslije izlaganja inhalatornom antraksu za osobe koje je potrebno parenteralno liječiti. Primjenu lijeka treba započeti odmah nakon sumnje ili potvrde izlaganja.	10 mg/kg tjelesne mase do 15 mg/kg tjelesne mase dva puta na dan sa maksimalno 400 mg po dozi	60 dana poslije potvrde izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	10 mg/kg tjelesne mase tri puta na dan sa maksimalno 400 mg po dozi	U skladu sa tipom infekcije

Starije osobe

Starije osobe moraju primati dozu u skladu sa težinom infekcije i klirensom kreatinina kod bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Preporučene početne doze i doze održavanja kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega:

Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Kreatinin u serumu (μmol/l)	Intravenska doza (mg)
>60	<124	vidjeti uobičajeno doziranje
30-60	124 do 168	200-400 mg svakih 12h
<30	>169	200-400 mg svakih 24h
Bolesnici na hemodijalizi	>169	200-400 mg svakih 24h (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	200-400 mg svakih 24h

Kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu.

Doziranje kod djece sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre, nije ispitivano.

Način primjene

Rastvor ciprofloksacina treba vizuelno provjeriti prije upotrebe. Lijek se ne smije koristiti ako je rastvor zamućen.

Ciprofloksacin treba primjenjivati intravenskom infuzijom. Kod djece, trajanje infuzije iznosi 60 minuta.

Kod odraslih bolesnika, vrijeme trajanja infuzije za rastvor ciprofloksacina 400 mg iznosi 60 minuta, odnosno 30 minuta za rastvor ciprofloksacina 200 mg. Spora infuzija u veliku venu umanjit će nelagodu za bolesnika, te smanjiti rizik od iritacije vene.

Rastvor za infuziju može se infundirati ili direktno ili poslije miješanja sa drugim kompatibilnim rastvorima za infuziju (vidjeti dio 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivni sastojak, druge antibiotike iz grupe kinolona ili neki od pomoćnih sastojaka navedenih u dijelu 6.1.

- Istovremena primjena ciprofloksacina u kombinaciji sa tizanidinom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su u prošlosti imali ozbiljne nuspojave kada su koristili proizvode koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8). Liječenje ovih bolesnika ciprofloksacinom treba započeti samo u nedostatku alternativnih mogućnosti liječenja i nakon pažljive procjene koristi / rizika (vidjeti također dio 4.3).

Teške infekcije i miješane infekcije sa gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije primjerena za liječenje teških infekcija i infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod takvih infekcija ciprofloksacin mora biti istovremeno primjenjivan sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

Infekcije streptokokom (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje za liječenje infekcija uzrokovanih streptokokom zbog nedovoljne djelotvornosti.

Infekcije reproduktivnog sistema

Epididimo-orchitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti uzrokovane na fluorokinolon otpornom *Neisseria gonorrhoeae*.

Kod epididimo-orchitisa i upalnih bolesti zdjelice, može se uzeti u obzir empirijsko liječenje ciprofloksacinom samo uz istovremenu primjenu sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. cefalosporinom) osim ako se može isključiti na ciprofloksacin otporna *Neisseria gonorrhoeae*. Ako se ne postigne kliničko poboljšanje nakon 3 dana liječenja, terapija se mora ponovo razmotriti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija *Escherichia coli* - najčešćeg uzročnika infekcija urinarnog trakta - na fluorokinolone se razlikuje unutar Evropske Unije. Ljekarima koji propisuju lijek se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *Escherichia coli* na fluorokinolone.

Intra-abdominalne infekcije

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti ciprofloksacina u liječenju postoperativnih intra-abdominalnih infekcija.

Putnički proljev

Kod primjene ciprofloksacina moraju se uzeti u obzir lokalne informacije o otpornosti patogena na ciprofloksacin u državama koje se posjećuju.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin se mora primjenjivati u kombinaciji sa drugim antimikrobnim lijekovima u zavisnosti od rezultata mikrobiološkog nalaza.

Inhalacija antraksa

Primjena kod ljudi bazirana je na podacima o *in vitro* osjetljivosti, te na podacima ispitivanja na životinjama, te sa malim brojem podataka o primjeni kod ljudi. Prilikom liječenja ljekar mora biti upoznat sa dokumentacijom utvrđenom nacionalnim i/ili internacionalnim konsenzusom za liječenje antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina kod djece i adolescenata mora slijediti dostupne službene smjernice.

Liječenje sa ciprofloksacinom moraju inicirati samo ljekari koji imaju iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata.

Pokazalo se da ciprofloksacin može uzrokovati artropatiju zglobova koji nose težinu kod još nerazvijenih životinja. Podaci o sigurnosti primjene lijeka iz randomiziranog, dvostruko-slijepog ispitivanja primjene ciprofloksacina kod djece (ciprofloksacin: n=335, prosječna dob =6,3 god.; komparatori: n=349, prosječna dob = 6,2 god.; raspon dobi= 1 do 17 god.) otkrili su incidenciju suspektne artropatije (utvrđene kliničkim

znacima i simptomima vezanim za zglobove) uzrokovane uzimanjem ciprofloksacina do 42. dana ispitivanja od 7,2% i 4,6%. Odnosno, incidencija artropatije zbog uzimanja ciprofloksacina kod jednogodišnjeg praćenja bila je 9.0%, tj. 5.7%. Porast slučajeva artropatije zbog uzimanja ciprofloksacina tokom dužeg perioda, za te dvije grupe, nije bio statistički značajan. Liječenje se mora započeti isključivo nakon pažljive procjene koristi/rizika radi mogućih nuspojava na zglobovima i/ili okolnom tkivu (vidjeti dio 4.8.).

Bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze

Klinička ispitivanja uključuju djecu i adolescente u dobi od 5-17 godina. Ograničeno je iskustvo u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina.

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

Liječenje infekcija urinarnog trakta sa ciprofloksacinom se mora uzeti u obzir kada se ne može primijeniti niti jedna druga vrsta liječenja, a liječenje se mora bazirati na rezultatima mikrobiološke dokumentacije. Klinička ispitivanja obuhvatala su djecu i adolescente u dobi od 1-17 godina.

Druge specifične teške infekcije

Druge teške infekcije mogu se liječiti sa ciprofloksacinom u skladu sa službenim smjernicama ili nakon pažljive procjene koristi/rizika, kada se ne može primijeniti nijedna druga vrsta liječenja, ili nakon neuspjele konvencionalne terapije, te kada je to opravdano na osnovu mikrobiološke dokumentacije. Upotreba ciprofloksacina za neke druge specifične teške infekcije, osim gore navedenih, nije klinički ispitivana pa je kliničko iskustvo o tome ograničeno. Zato treba biti oprezan u liječenju tih infekcija kod bolesnika.

Preosjetljivost

Preosjetljivost i alergijske reakcije uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije se mogu pojaviti nakon samo jedne doze (vidjeti dio 4.8.) i biti opasne po život.

Ako dođe do takvih reakcija, liječenje ciprofloksacinom se mora prekinuti i odrediti odgovarajuće liječenje.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno nepovratne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi produženih (mjeseci ili godine), onesposobljavanja i potencijalno nepovratnih ozbiljnih nuspojava koje utječu na različite, ponekad višestruke tjelesne sisteme (mišićno-koštani, nervni, psihijatrijski i osjetilni) kod pacijenata koji su primali kinolone i fluorokinolone, bez obzira na njihovu dob i već postojeće faktore rizika. Upotrebu ciprofloksacin treba prekinuti odmah kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave, a pacijentima treba savjetovati da se za savjet jave svom ljekaru.

Tendinitis i puknuće tetive

Ciprofloksacin se uglavnom ne smije primjenjivati kod bolesnika sa anamnezom bolesti/poremećaja tetive, povezanim sa liječenjem kinolonima. Ipak, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološke dokumentacije uzročnika i ako je očekivana korist liječenja veća od rizika od mogućih nuspojava, ciprofloksacin se može propisivati tim bolesnicima za liječenje nekih teških infekcija, posebno ako je konvencionalna terapija nedjelotvorna, ili je utvrđena otpornost bakterija, a mikrobiološki podaci mogu opravdati primjenu ciprofloksacina.

Već nakon 48 sati pa do nekoliko mjeseci od prestanka tretmana (vidjeti dio 4.8) sa kinolonima i fluorokinolonima, može doći do pojave tendinitisa i rupture tetive (posebno, ali ne ograničavajući se na Ahilovu tetivu), ponekad bilateralno. Rizik od tendinopatije se može povećati kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem bubrega, bolesnika s transplantacijom čvrstih organa i onih koji se istovremeno liječe sa kortikosteroidima.

Čim se pojave znaci tendinitisa (npr. bolno oticanje, upala), liječenje ciprofloksacinom se mora prekinuti i razmotriti alternativno liječenje. Oboljeli ekstremitet (i) trebaju se na odgovarajući način liječiti (imobilizacija).

Kortikosteroidi se ne smiju koristiti ako se pojave znakovi tendinopatije.

Bolesnici sa miastenijom gravis

Ciprofloksacin se mora oprezno primjenjivati kod bolesnika sa miastenijom gravis, jer može doći do egzacerbacije simptoma (vidjeti dio 4.8.).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/ neadekvatna funkcija srčanog zaliska

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

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

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/neadekvatnu funkciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosovog sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili gigantocelularni arteritis ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
- za regurgitaciju/neadekvatnu funkciju srčanih zalistaka (npr. infektivni endokarditis).

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

U slučajevima iznenadnog bola u abdomenu, grudnom košu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate ljekaru u hitnoj medicinskoj službi.

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

Poremećaji vida

Ako dođe do oštećenja vida ili bilo kakve promjene na očima, potrebna je hitna konsultacija sa oftalmologom.

Fotoosjetljivost

Pokazalo se da ciprofloksacin može uzrokovati reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnike koji uzimaju ciprofloksacin treba savjetovati da izbjegavaju direktno ili dugo izlaganje suncu ili UV zračenju (vidjeti dio 4.8.).

Epileptički napadi

Poznato je da ciprofloksacin, kao i drugi kinoloni može uzrokovati epileptičke napade ili sniziti prag za epileptičke napade. Prijavljeni su i slučajevi epileptičkog statusa. Ciprofloksacin se mora oprezno primjenjivati kod bolesnika sa poremećajima centralnog nervnog sistema, jer oni mogu biti predisponirani za epileptički napad. Ako dođe do navedenih napada mora se prestati sa uzimanjem ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.).

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotorne polineuropatije koja je rezultirala parestezijom, hipoestezijom, disestezijom ili slabošću u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Pacijentima koji se liječe ciprofloksacinom treba savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog ljekara ako se pojave simptomi neuropatije poput boli, peckanja, trnjenja, utrnulosti ili slabosti kako bi se spriječio razvoj potencijalno nepovratnih stanja (vidjeti dio 4.8.).

Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije mogu uslijediti već nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu progredirati do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida. U tim slučajevima mora se prekinuti uzimanje ciprofloksacina.

Srčani poremećaji

Potreban je oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin kod bolesnika sa poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala poput:

- kongenitalnog sindroma sa dugim QT intervalom
- istovremene primjene lijekova za koje je poznato da produžuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepressivi, makrolidi i antipsihotici)
- nekorigovane ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- bolest srca (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produžuju korigovani (QTc) interval. Stoga je potreban oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin kod ovih populacija. (Vidjeti dijelove: 4.2. Starije osobe, 4.5., 4.8., i 4.9.).

Disglukemija

Kao sa svim kinolonima, prijavljivani su poremećaji u koncentraciji glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti poglavlje 4.8.), obično kod starijih pacijenata sa dijabetesom koji se istovremeno liječe sa oralnim hipoglikemijskim lijekom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljivani su slučajevi hipoglikemijske kome. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi kod dijabetičkih pacijenata.

Gastrointestinalni sistem

Pojava teškog i dugotrajnog proljeva za vrijeme ili nakon liječenja ciprofloksacinom (čak i par sedmica nakon liječenja) može ukazivati na kolitis povezan sa primjenom antibiotika (po život opasnog sa mogućim fatalnim ishodom) kojeg je potrebno hitno liječiti (vidjeti dio 4.8.). U tim slučajevima se mora odmah prestati primjenjivati ciprofloksacin i započeti odgovarajuća terapija. Upotreba lijekova koji inhibiraju peristaltiku je u takvim slučajevima kontraindicirana.

Bubrezi i urinarni trakt

Kod primjene ciprofloksacina prijavljeni su slučajevi kristalurije (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici koji uzimaju ciprofloksacin moraju biti dobro hidrirani, pa se mora izbjegavati prekomjerna alkalizacija mokraće.

Oštećenje funkcije bubrega

Obzirom da se ciprofloksacin većinom izlučuje nepromijenjen putem bubrega, potrebno je prilagoditi dozu kod bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega kao što je opisano u dijelu 4.2., kako bi se izbjegao porast mogućnosti pojave nuspojava zbog nakupljanja ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

Uzimanjem ciprofloksacina zabilježeni su slučajevi nekroze jetre i po život opasno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, taman urin, svrbež ili bolnost abdomena) liječenje sa ciprofloksacinom se mora prekinuti.

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Uzimanjem ciprofloksacina kod bolesnika sa nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije. Kod tih bolesnika se ciprofloksacin mora izbjegavati osim u slučaju kada potencijalna korist od primjene lijeka nadmašuje mogući rizik. U tom slučaju se mora pratiti mogući razvoj hemolize.

Rezistencija

Za vrijeme ili nakon liječenja sa ciprofloksacinom, mogu se izolovati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, sa ili bez klinički manifestne superinfekcije. Pri dugotrajnom liječenju sa ciprofloksacinom kao i kod liječenja nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih vrstama

Staphylococcus i *Pseudomonas*, može postojati poseban rizik od selekcije bakterija koje su rezistentne na ciprofloksacin.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira enzim CYP1A2 što može uzrokovati povećanje serumske koncentracije istovremeno primijenjenih supstanci koje se također metaboliziraju od strane tog enzima (npr. teofilin, klopazapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Zbog toga se bolesnici koji istovremeno uzimaju navedene supstance u kombinaciji sa ciprofloksacinom moraju klinički pratiti zbog mogućih kliničkih znakova predoziranja, a može biti neophodno i određivanje njihove koncentracije (npr. teofilina) u serumu (vidjeti dio 4.5.). Kontraindicirana je istovremena primjena ciprofloksacina i tizanidina.

Metotreksat

Ne preporučuje se istovremena primjena ciprofloksacina sa metotreksatom (vidjeti dio 4.5.).

Interakcije sa laboratorijskim pretragama

In-vitro djelovanje ciprofloksacina na bakteriju *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne bakteriološke rezultate testiranja u uzorcima bolesnika koji trenutno uzimaju ciprofloksacin.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Kod intravenske primjene ciprofloksacina zabilježene su lokalne reakcije na mjestu primjene. Takve reakcije su učestalije ako je trajanje infuzije 30 minuta ili manje. Pojavljuju se u obliku lokalnih kožnih reakcija koje nestaju ubrzo nakon završetka infuzije. Daljnja intravenska primjena nije kontraindicirana, osim kod ponavljanja ili pogoršanja ovih reakcija.

Opterećenje sa NaCl

Kod bolesnika kod kojih je u liječenju važan unos natrija (npr. bolesnici sa kongestivnim zatajenjem srca, zatajenjem bubrega, nefrotskim sindromom itd.), mora se razmotriti dodatno opterećenje sa natrijom.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi za koje se zna da produžuju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorokinolone treba oprezno primjenjivati kod bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produžuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4.).

Probenecid

Probenecid interferira sa bubrežnom sekrecijom ciprofloksacina. Istovremena primjena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Djelovanje ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne smije primjenjivati zajedno sa ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3.). U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, istovremenom primjenom tizanidina i ciprofloksacina, povećala se serumska koncentracija tizanidina (povećanje C_{max} : 7 puta, raspon 4-21 puta; povećanje AUC: 10 puta, raspon 6-24 puta). Sa povećanjem serumske koncentracije tizanidina bio je jači hipotenzijski i sedacijski učinak.

Metotreksat

Kod istovremene primjene ciprofloksacina i metotreksata transport metotreksata u bubrežnim tubulima može biti inhibiran i zbog toga se može povećati nivo metotreksata u plazmi, a time i rizik pojave toksičnih reakcija povezanih sa metotreksatom. Stoga se ne preporučuje njihova istovremena primjena (vidjeti dio 4.4.).

Teofilin

Istovremena primjena ciprofloksacina i teofilina može uzrokovati neželjeno povećanje koncentracije teofilina u serumu. To može izazvati nuspojave teofilina koje u rijetkim slučajevima mogu biti po život opasne ili smrtonosne. Kod zajedničke primjene, moraju se pratiti koncentracije teofilina u serumu i po potrebi smanjiti dozu teofilina (vidjeti dio 4.4.).

Drugi derivati ksantina

Kod istovremene primjene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilin), zabilježeno je povećanje koncentracije tih derivata ksantina u serumu.

Fenitoin

Istovremena primjena ciprofloksacina i fenitoina može rezultirati povećanjem ili smanjenjem nivoa fenitoina u serumu, stoga se preporučuje praćenje nivoa lijeka.

Ciklosporin

Kada su ciprofloksacin i lijekovi koji sadrže ciklosporin primijenjeni zajedno uočeno je prolazno povišenje serumske koncentracije kreatinina. Stoga je kod tih bolesnika potrebno često (dvaput sedmično) kontrolisati serumsku koncentraciju kreatinina.

Antagonisti vitamina K

Istovremena primjena ciprofloksacina sa antagonistima vitamina K može pojačati njihov antikoagulacijski učinak. Rizik može varirati u zavisnosti od vrste infekcije, dobi i opšteg statusa bolesnika, te je doprinos ciprofloksacina povišenju INR-a (eng. *International Normalized Ratio*) teško odrediti. INR se mora često pratiti za vrijeme i kratko vrijeme nakon istovremene primjene ciprofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluidion).

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima dokazano je da istovremena primjena duloksetina sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP450 1A2 kao što je fluvoksamin, može rezultirati povećanjem AUC-a i C_{max} duloksetina. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućoj interakciji sa ciprofloksacinom, kod njihove istovremene primjene mogu se očekivati slični učinci (vidjeti dio 4.4.).

Ropinirol

U kliničkom ispitivanju pokazalo se da istovremena primjena ropinirola sa ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom enzima CYP450 1A2, rezultira povećanjem C_{max} i AUC ropinirola za 60% odnosno 84%. Preporučuje se praćenje nuspojava ropinirola i regulisanje doze za vrijeme i kratko nakon istovremene primjene sa ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

Lidokain

Kod zdravih dobrovoljaca je dokazano da istovremena primjena lijekova koji sadrže lidokain i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora izoenzima CYP450 1A2, smanjuje klirens intravenski primijenjenog lidokaina za 22%. Iako se liječenje sa lidokainom dobro podnosi, nakon istovremene primjene može se pojaviti moguća interakcija sa ciprofloksacinom povezana sa nuspojavama.

Klozapin

Nakon istovremene primjene 250 mg ciprofloksacina sa klozapinom tokom 7 dana, koncentracija klozapina u serumu i N-desmetilklozapina bila je povećana za 29% odnosno 31%. Preporučuje se klinički nadzor i odgovarajuće regulisanje doziranja klozapina za vrijeme i kratko nakon istovremene primjene sa ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

Sildenafil

C_{max} i AUC sildenafil povećali su se otprilike dvostruko kod zdravih dobrovoljaca nakon oralne doze od 50 mg, primijenjene istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Stoga je potreban oprez pri propisivanju ciprofloksacina istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir rizike i koristi.

Agomelatin

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina što je rezultiralo 60 puta većom izloženošću agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućoj interakciji između agomelatina i ciprofloksacina, koji je umjereni CYP450 1A2 inhibitor, slični se učinci mogu očekivati u slučaju njihove istovremene primjene (vidjeti također dio 4.4., podnaslov "Citohrom P450").

Zolpidem

Istovremena primjena sa ciprofloksacinom može povisiti plazmatske koncentracije zolpidema, stoga se njihova istovremena primjena ne preporučuje.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost ciprofloksacina. U ispitivanjima na životinjama nema direktnog ili indirektnog štetnog učinka vezanog uz reproduktivnu toksičnost. Kod mladunčadi i prenatalnih životinja izloženih kinolonima, uočeni su učinci na nerazvijenu zglobnu hrskavicu, pa nije isključeno da bi lijek mogao uzrokovati oštećenje zglobne hrskavice kod nezrelog ljudskog organizma ili kod fetusa (vidjeti dio 5.3.).

U svrhu mjera opreza preporučuje se izbjegavanje primjene ciprofloksacina za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućeg rizika oštećenja zglobne hrskavice, ciprofloksacin se ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Zbog svojih neuroloških učinaka, ciprofloksacin može uticati na vrijeme reakcije. Stoga može biti narušena sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa mašinama.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, prolazno povećanje transaminaza, osip i reakcije kože na mjestu injekcije i infuzije.

U tablici su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja i nadzora i kontrole nakon stavljanja ciprofloksacina na tržište (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija), sortirane prema kategorijama učestalosti. Analiza učestalosti uzima u obzir podatke iz obje, oralne i intravenske primjene ciprofloksacina.

Klasifikacija organskih sistema	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Rijetko ≥1/10 000 i <1/1000	Vrlo rijetko <1/10000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Mikotične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombopenija Trombocitopenija	Hemolitička anemija, Agranulocitoza Pancitopenija (opasna po život) Depresija koštane srži (opasna po život)	

Poremećaji imunog sistema			Alergijska reakcija, Alergijski edem/ angioedem	Anafilaktična reakcija, Anafilaktički šok (opasan po život) (vidjeti dio 4.4.) Reakcija nalik na serumsku bolest	
Endokrini poremećaji					Sindrom neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)		Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji *		Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Konfuzija i dezorijentacija, Anksiozna reakcija, Abnormalni snovi, Depresija (sa mogućom progresijom do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.), Halucinacije	Psihotične reakcije (sa mogućom progresijom do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.)	Manija, uključujući hipomaniju
Poremećaji nervnog sistema *		Glavobolja, Omaglica, Poremećaji spavanja, Poremećaji osjeta okusa	Parestezija i Disestezija, Hipoestezija, Tremor, Napadaji (uključujući epileptički status) (vidjeti dio 4.4.), Vrtoglavica	Migrena, Poremećena koordinacija, Smetnje u hodu, Poremećaji olfaktornog nerva, Intrakranijalna hipertenzija i benigna intrakranijalna hipertenzija	Periferna neuropatija i polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji oka*			Smetnje vida (npr. diplopija)	Poremećaj razlikovanja boja	
Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus, gubitak sluha / oštećenje sluha		

Srčani poremećaji **			Tahikardija		Ventrikularna / abdominalna aritmija i <i>torsades de pointes</i> (zabilježeni prvenstveno kod bolesnika sa faktorima rizika produženja QT intervala), produženje QT Intervala na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.)
Poremećaji vaskulature **			Vazodilatacija Hipotenzija Zatajenje srca	Vaskulitis	
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma			Dispneja (uključujući astmatično stanje)		
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina, Proljev	Povraćanje, gastro-intestinalni i abdominalni bolovi, Dispepsija, Flatulencija	Kolitis povezan sa primjenom antibiotika (vrlo rijetko sa mogućim fatalnim posljedicama) (vidjeti dio 4.4.)	Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje vrijednosti transaminaza, Povišena vrijednost bilirubina	Oštećenje jetre, holestatska žutica, hepatitis	Nekroza jetre (vrlo rijetko sa progresijom do po život opasnog zatajenja jetre) (vidjeti dio 4.4.)	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, Svrbež, Urtikarija	Reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4.)	Petehije, Multiformni eritem, Eritema nodosum, Stevens Johnsonov sindrom (moguće opasan po život), Toksična epidermalna nekroliza (moguće opasna po život)	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji muskuloskeletnog sistema i vezivnog tkiva *		Muskulo-skeletalna bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u prsima), Artralgiya	Mialgija, Artritis, Povećanje mišićnog tonusa i grčevi	Slabost u mišićima, Tendinitis, Ruptura tetive (prvenstveno Ahilove tetive) (vidjeti dio 4.4.) Egzacerbacija simptoma miastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta		Oštećenje funkcije bubrega	Zatajenje bubrega, Hematurija, Kristalurija (vidjeti dio 4.4.), Tubulointersticijski nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene *	Reakcije na mjestu injekcije i infuzije (samo intravenska primjena)	Malaksalost, Groznica	Edem, Znojenje (hiperhidroza)		
Pretrage		Povišenje alkalne fosfataze u krvi	Povećana amilaza		Povišene vrijednosti INR-a (kod bolesnika koji su liječeni sa antagonistima vitamina K)

* Vrlo rijetki slučajevi produženih (do mjeseci ili godina), onesposobljavanja i potencijalno nepovratnih ozbiljnih reakcija na lijekove koje utječu na nekoliko, ponekad višestrukih, organskih sistema i osjetila

(uključujući reakcije poput tendonitisa, puknuća tetive, artralgijske, bolova u ekstremitetima, poremećaja hoda), neuropatije povezane s parestezijom, depresijom, umorom, oštećenjem pamćenja, poremećajima spavanja i oštećenjem sluha, vida, okusa i mirisa) zabilježene su u nekim slučajevima u vezi s upotrebom kinolona i fluorokinolona, bez obzira na već postojeće faktore rizika (vidi dio 4.4).

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

Sljedeće nuspojave imaju povećanje učestalosti u podgrupama bolesnika koji primaju intravensko ili sekvencijalno (intravensko i oralno) liječenje:

Često	Povraćanje, prolazno povišenje vrijednosti transaminaza, osip
Manje često	Trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentacija, halucinacije, parestezija i disestezija, napadaji, vrtoglavica, smetnje vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prolazno oštećenje jetre, holestatska žutica, zatajenje bubrega, edem
Rijetko	Pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotične reakcije, migrena, poremećaji olfaktornog nerva, oštećenje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, petehije, ruptura tetive

Pedijatrijska populacija

Incidencija artropatije, navedene iznad, odnosi se na podatke ispitivanja kod odraslih osoba. Kod djece je zabilježena česta pojava artropatije (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje 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 koristi/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: pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je predoziranje sa 12 g uz blage simptome toksičnosti. Zabilježeno je akutno predoziranje sa 16 g koje je uzrokovalo akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja su omaglica, tremor, glavobolja, umor, spazam, halucinacije, konfuzija, abdominalne smetnje, oštećenja bubrega i jetre kao i kristalurija i hematurija. Zabilježeni su slučajevi reverzibilne toksičnosti za bubrege.

Osim uobičajenih mjera prve pomoći, npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog uglja, preporučuje se pratiti funkciju bubrega, uključujući pH urina, te po potrebi acidifikacija urina kako bi se spriječila kristalurija. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcijum ili magnezijum mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom izlučuje se samo manja količina ciprofloksacina (<10%).

U slučaju predoziranja treba se primijeniti simptomatsko liječenje. Potrebno je pratiti i EKG zbog mogućnosti produženja QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Fluorokinoloni, ATK oznaka: J01MA02

Mehanizam djelovanja

Kao antibiotik iz grupe fluorokinolona, baktericidno djelovanje ciprofloksacina posljedica je inhibicije tipa II topoizomeraze (DNK-giraze) i topoizomeraze IV koje su potrebne za replikaciju bakterijske DNK, njenu transkripciju, obnovu i rekombinaciju.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos:

Djelotvornost ciprofloksacina na bakterijske patogene uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), kao i od odnosa površine ispod krivulje (AUC) i MIK.

Mehanizam rezistencije

In-vitro rezistencija na ciprofloksacin se može steći postepenim procesom mutacije ciljnog mjesta u DNK girazi i topoizomerazi IV. Stepenn unakrsne rezistencije ciprofloksacina i drugih fluorokinolona koji iz toga proizlazi, je varijabilan. Jednostruke mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije dok višestruke mutacije uglavnom rezultuju kliničkom rezistencijom na mnoge ili sve aktivne sastojke u toj klasi lijekova. Npropusnost i/ili mehanizmi rezistencije bazirani na efluksnoj pumpi aktivnog sastojka mogu imati varijabilan učinak na osjetljivost prema fluorokinolonima, a to zavisi od fizičko-hemijskih svojstava raznih aktivnih sastojaka unutar klase, kao i o afinitetu transportnih sistema za svaki aktivni sastojak. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije se uglavnom vide u kliničkim izolatima.

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su propusne membrane (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi, mogu uticati na osjetljivost prema ciprofloksacinu. Zabilježena je sa plazmidima posredovana rezistencija kodirana sa qnr-genima.

Spektar antibakterijskog djelovanja:

Grafične vrijednosti koje odvajaju osjetljive sojeve od sojeva sa umjerenom osjetljivošću i rezistentnih sojeva.

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25$ mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06$ mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1$ mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1$ mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06$ mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125$ mg/L	R > 0,125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	R > 0,03 mg/L
Grafične vrijednosti koje ne zavise od vrste mikroorganizma*	$S \leq 0,25$ mg/L	R > 0.5 mg/L

1. *Staphylococcus spp.* - grafične vrijednosti za ciprofloksacin odnose se samo na liječenje visokim dozama.

* Granične vrijednosti koje nisu povezane sa vrstom određene su uglavnom na osnovu PK/PD podataka i ne zavise od distribucija MIC-a za određene vrste. Koriste se samo za vrste za koje nije data prema vrsti specifična granična vrijednost, a ne za one vrste za koje se ne preporučuju za ispitivanja osjetljivosti.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati obzirom na geografski položaj i vrijeme za odabrane vrste te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno kada se radi o liječenju teških infekcija. Po potrebi se mora potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist primjene lijeka kod barem nekih vrsta infekcija.

Klasifikacija relevantnih vrsta prema osjetljivosti na ciprofloksacin (za vrste *Streptococcus* vidjeti dio 4.4.).

UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi A</u> <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>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE KOD KOJIH STEČENA OTPORNOST MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> ** <i>Campylobacter</i> spp. ** <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
PRIRODNO OTPORNI ORGANIZMI
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobni gram-negativni mikro-organizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Osim gore navedenih
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinička djelotvornost je dokazana za osjetljive izolate u klinički dokazanim indikacijama + Stepenn rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU (\$) Prirodna srednja osjetljivost u nedostatku stečenih mehanizama rezistencije (1) Provedena su ispitivanja na testnim životinjama koje su udisale spore <i>Bacillus anthracis</i> ; ova ispitivanja pokazuju da se primjenom antibiotika odmah nakon pojave infekcije, izbjegava nastanak bolesti ako uspostavljeno liječenje smanjuje broj spora u organizmu koje je podvrgnuto infektivnoj dozi. Preporučena primjena kod ljudi prvenstveno je bazirana na <i>in vitro</i> osjetljivosti, kao i na podacima iz ispitivanja na životinjama, zajedno sa ograničenim brojem podataka ispitivanja na ljudima. Dvomjesečno liječenje odraslih osoba oralnom primjenom ciprofloksacina u navedenoj dozi 500 mg dva puta na dan, smatra se da je dovoljno djelotvorno da se spriječi infekcija antraksa. U liječenju antraksa ljekari bi se trebali pozivati na dokumentaciju nacionalnog i/ili internacionalnog konsenzusa. (2) Meticilin rezistentni <i>S. aureus</i> često pokazuje ko-rezistenciju na fluorokinolone. Stepenn rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim vrstama stafilokoka i uglavnom je viši kod nozokomijalnih izolata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske infuzije ciprofloksacina prosječno najviša serumska koncentracija ciprofloksacina bila je na kraju infuzije. Farmakokinetika ciprofloksacina je linearna kod intravenske primjene doza do 400 mg. Poređenje farmakokinetičkih parametara pri intravenoznoj upotrebi lijeka dva i tri puta na dan ne ukazuje na nakupljanje ciprofloksacina i njegovih metabolita.

60- minutna intravenozna infuzija 200 mg ciprofloksacina ili oralna primjena 250 mg ciprofloksacina, u slučaju kad su obje date svakih 12 sati, proizvele su ekvivalentno područje ispod krivulje vremena i koncentracije lijeka u serumu (AUC).

60- minutna intravenozna infuzija 400 mg ciprofloksacina svakih 12 sati bioekvivalentna je oralnoj dozi od 500 mg, svakih 12 sati u odnosu na AUC.

C_{max} nakon intravenozne primjene 400 mg ciprofloksacina tokom 60 minuta svakih 12 sati slična je kao kod oralne primjene doze od 750 mg.

AUC je nakon 60 minutne infuzije 400 mg ciprofloksacina svakih 8 sati ekvivalentan kao kod oralne doze od 750 mg primijenjene svakih 12 sati.

Distribucija

Za proteine se veže malo ciprofloksacina (20-30%). Ciprofloksacin je prisutan u krvi, posebno u nejoniziranom obliku i ima veliki volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže, 2-3 l/kg tjelesne mase. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u raznim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto biopsijom), sinusi, upalne lezije (kantarična blister tečnost) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrija) gdje je ukupna koncentracija znatno viša od koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Zabilježene su niske koncentracije četiri metabolita koji su identificirani kao: desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti pokazuju *in vitro* antimikrobno djelovanje, ali je ono slabije od osnovnog spoja.

Ciprofloksacin je poznat kao umjeren inhibitor CYP 450 1A2 izo-enzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje nepromijenjen kroz bubrege i u manjoj količini fecesom.

Izlučivanje ciprofloksacina (%doze)		
	Intravenska primjena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Metaboliti (M1-M4)	9,5	2,6

Bubrežni klirens iznosi od 180 do 300 ml/kg/h, a ukupan tjelesni klirens je od 480 do 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega dovodi do povećanog poluživota ciprofloksacina do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom je posljedica zbog aktivnog izlučivanja kroz crijeva i metabolizma. 1% doze izluči se bilijarnim putem. Ciprofloksacin je prisutan u žuči u visokim koncentracijama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U ispitivanjima kod djece C_{max} i AUC nisu bile u zavisnosti od starosti (starost iznad 1 godine). Nije zabilježen porast C_{max} i AUC nakon višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta na dan).

Kod desetero djece oboljele od teške sepse C_{max} je bio 6,1 mg/l (raspon 4,6-8,3 mg/l) nakon 1 sata intravenske infuzije od 10 mg/kg kod djece mlađe od 1 godine, u poređenju sa 7,2 mg/l (raspon 4,7-11,8 mg/l) kod djece starosti između 1 do 5 godina. AUC vrijednosti bile su 17,4 mg*h/l (raspon 11,8-32,0 mg*h/l) i 16,5 mg*h/l (raspon 11,0-23,8 mg*h/l) kod istih starosnih grupa.

Te vrijednosti nalaze se unutar raspona zabilježenog kod odraslih bolesnika pri terapijskim dozama. Na osnovu farmakokinetičke analize pedijatrijskih bolesnika sa raznim infekcijama, predviđeni prosječni poluživot kod djece iznosi oko 4-5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije je u rasponu od 50 do 80%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike primjene ciprofloksacina kod ljudi što je bazirano na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti primjene jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala ili toksičnosti na reprodukciju.

Poput brojnih drugih kinolona, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim nivoima izloženosti. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fotokarcinogeni učinak ciprofloksacina u *in vitro* uslovima i ispitivanjima na životinjama. Taj učinak je uporediv sa učincima drugih inhibitora giraze.

Osjetljivost zglobova

Kao što je pomenuto kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin može uzrokovati oštećenje u velikim, opterećenim zglobovima kod životinja u rastu. Težina oštećenja hrskavice varira u zavisnosti od dobi, vrsti i doze; oštećenje se može smanjiti rasterećivanjem zglobova. Ispitivanja na odraslim životinjama (štakori, psi) nisu pokazala nikakav dokaz o lezijama hrskavice. U ispitivanju sa mladim psima pasmine bigl, ciprofloksacin je izazvao teške promjene na zglobovima, pri terapijskim dozama nakon dva tjedna liječenja, a te su promjene još bile vidljive i nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih sastojaka

Mliječna kiselina
Natrij hlorid
Solna kiselina
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Rastvor za infuziju uvijek se mora primjenjivati odvojeno, osim u slučaju kada je potvrđena kompatibilnost sa drugim rastvorima/lijekovima. Vidljivi znaci inkompatibilnosti su npr. precipitacija, замуćenje i promjena boje.

Inkompatibilnost se pojavljuje sa svim otopinama za infuziju/lijekovima koji su fizički ili hemijski nestabilni pri pH vrijednosti otopine (npr. penicilini, otopine heparina), posebno u kombinaciji sa otopinama koje su prilagođene na alkalni pH (pH vrijednost otopina ciprofloksacina: 3,9-4,5).

6.3. Rok trajanja

Naveden je na spoljašnjem i unutrašnjem pakovanju lijeka.

Ne koristiti lijek sa isteklim rokom trajanja.

ARISTIN-C 200MG/100ML: 36 mjeseci

ARISTIN-C 400MG/200ML: 48 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Obzirom da je ciprofloksacin osjetljiv na svjetlo, boce ili vreće u kojima se nalazi lijek ne treba vaditi iz spoljašnjeg pakovanja sve do trenutka korištenja lijeka.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Lijek treba čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija sadrži bezbojnu staklenu bocu. Boca sadrži 100 ili 200 ml rastvora za ubrizgavanje.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kompatibilni rastvori za intravensku infuziju

Ciprofloksacin je kompatibilan sa izotoničnim rastvorom natrij hlorida, Ringerovim rastvorom, 5% ili 10% -tnim rastvorom dekstroze, rastvorom dekstroze + 0,225% NaCl ili 0,45% NaCl i 10% -tnim rastvorom fruktoze. Iz mikrobioloških razloga i osjetljivosti na svjetlo kombinovani rastvor za infuziju ciprofloksacina i drugog rastvora uvijek treba primjenjivati odmah nakon miješanja.

Obzirom da je rastvor za infuziju osjetljiv na svjetlo potrebno je izvući bocu iz kutije neposredno pred primjenu lijeka. Puna djelotvornost lijeka prilikom njegove izloženosti svjetlu se garantuje do tri (3) dana.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Na hladnijim temperaturama može doći do precipitacije koja će se povući na sobnoj temperaturi (15°C - 20°C).

Radi lakše upotrebe ubod u čep boce za infuziju treba izvesti u području centralnog prstena. Ubod u područje vanjskog prstena može dovesti do oštećenja čepa.

Neiskorišteni rastvor treba baciti.

6.7. Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Anfarm Hellas S.A.,

4 Achaias Str. & Trizinias, Kifissia Attiki Atena, 14564, Grčka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Anfarm Hellas S.A.

61st km National Road Athens - Lamia

32009 Schimatari Viotias

Grčka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DOO "Farmacija 2011" Bihać

Zagrebačka br. 2,

Bihać, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Δ Aristin-C, 400 mg/200 ml rastvor za infuziju: 04-07.3-1-7663/20 od 04.11.2020.

Δ Aristin-C, 200 mg/100 ml rastvor za infuziju: 04-07.3-1-7664/20 od 04.11.2020.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

01.02.2024.godine