

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ciprocinal[®], 500 mg, film tablete
INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg ciprofloksacina (u obliku 583 mg ciprofloksacin-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ciprocinal, 500 mg: duguljaste, bele bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ciprofloksacin je indikovano za lečenje sledećih infekcija izazvanih osetljivim bakterijama (videti odeljke 4.4 i 5.1). Pre započinjanja terapije treba obratiti posebnu pažnju na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin. Treba uzeti u obzir i zvanične vodiče za adekvatnu upotrebu antibiotika.

Odrasli:

- Infekcije donjeg respiratornog trakta prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama:
 - egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća
 - bronhopulmonalna infekcija kod cistične fibroze ili kod bronhoektazija
 - pneumonija
- Hronični supurativni otitis media
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa naročito ukoliko je prouzrokovana Gram-negativnim bakterijama
- Infekcije urinarnog trakta
- Infekcije genitalnog trakta
 - gonokokni uretritis i cervicitis
 - epididimo-orhitis, uključujući i infekciju *Neisseria gonorrhoeae*
 - pelvična inflamatorna bolest, uključujući i infekciju bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (kao što je putnička dijareja)
- Intra-abdominalne infekcije
- Infekcija kože i potkožnog tkiva prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- Maligni otitis externa
- Infekcije kostiju i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija izazvanih bakterijom *Neisseria meningitidis*
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon ekspozicije i terapija)

Ciprofloksacin se može koristiti kod pacijenata sa neutropenijom i groznicom, za koje se sumnja da su posledica bakterijske infekcije.

Deca i adolescenti

- Bronho-pulmonalna infekcija kod cistične fibroze prouzrokovana bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon ekspozicije i terapija)

Ciprofloksacin se takođe može koristiti u terapiji teških infekcija kod dece i adolescenata kada se proceni da je neophodno.

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustvo u lečenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata (videti poglavlje 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje je određeno indikacijom, ozbiljnošću i mestom infekcije, osetljivošću uzročnog mikroorganizma na ciprofloksacin, renalnom funkcijom pacijenta i, kod dece i adolescenata, telesnom masom.

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

Terapija infekcija određenim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) može da zahteva veće doze ciprofloksacina i uporednu primenu drugih odgovarajućih antibakterijskih agenasa.

Terapija pojedinih infekcija (npr. pelvična inflamatorna bolest, intraabdominalne infekcije, infekcije kod pacijenata sa neutropenijom i infekcije kostiju i zglobova) može da zahteva uporednu primenu drugih odgovarajućih antibakterijskih agenasa, u zavisnosti od uključenog patogena.

Odrasli

| Indikacije | | Dnevna doza u mg | Ukupno trajanje terapije (potencijalno uključujući inicijalnu parenteralnu primenu ciprofloksacina) |
|---|--|--|---|
| Infekcije donjih respiratornih puteva | | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 7 do 14 dana |
| Infekcije gornjih respiratornih puteva | Akutna egzacerbacija 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 otitis externa | 750 mg dva puta dnevno | 28 dana do 3 meseca |
| Infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4) | Nekomplikovani cistitis | 250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno Žene u premenopauzi, mogu uzimati pojedinačnu dozu od 500 mg | 3 dana |
| | Komplikovani cistitis, nekomplikovani pijelonefritis | 500 mg dva puta dnevno | 7 dana |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Komplikovani pijelonefritis | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | najmanje 10 dana; može se produžiti na period duži od 21 dan u određenim okolnostima (kao što su apscesi) |
| | Prostatitis | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 2-4 nedelje (akutni) do 4-6 nedelja (hronični) |
| Infekcije genitalnog trakta | Gonokokni uretritis i cervicitis | 500 mg kao pojedinačna doza | 1 dan (pojedinačna doza) |
| | Epididimo orhitis i pelvične inflamatorne bolesti | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | najmanje 14 dana |
| Infekcije gastro-intestinalnog trakta i intra-abdominalne infekcije | Dijareja prouzrokovana bakterijskim patogenima, kao što su <i>Shigella</i> spp osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 i empirijska terapija teških oblika putničke dijareje | 500 mg dva puta dnevno | 1 dan |
| | Dijareja prouzrokovana bakterijom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 | 500 mg dva puta dnevno | 5 dana |
| | Dijareja prouzrokovana bakterijom <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg dva puta dnevno | 3 dana |
| | Tifusna groznica | 500 mg dva puta dnevno | 7 dana |
| | Intraabdominalne infekcije prouzrokovane Gram-negativnim bakterijama | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 5 do 14 dana |
| | Infekcija kože i potkožnog tkiva | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | 7 do 14 dana |
| Infekcije kostiju i zglobova | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | maksimalno 3 meseca | |
| Kod pacijenata sa neutropenijom i groznicom, za koje se sumnja da su posledica bakterijske infekcije; ciprofloksacin treba da se primeni zajedno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim agensima u skladu sa zvaničnim vodičima | 500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno | terapija treba da traje tokom celokupnog perioda neutropenije | |
| Profilaksa invazivnih infekcija prouzrokovanih bakterijom | 500 mg kao pojedinačna doza | 1 dan (pojedinačna doza) | |

| | | |
|---|------------------------|--|
| <i>Neisseria meningitidis</i> | | |
| Profilaksa inhalacijskog antraksa nakon izlaganja i terapija kod osoba kod kojih je moguća oralna upotreba, kada je klinički prikladno. Primena leka treba da počne što pre nakon suspektne ili potvrđene ekspozicije | 500 mg dva puta dnevno | 60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i> |

Pedijatrijska populacija

| Indikacije | Dnevna doza u mg | Ukupna dužina trajanja terapije (uz potencijalnu inicijalnu terapiju parenteralnim ciprofloksacinom) |
|--|---|--|
| Cistična fibroza | 20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi | 10 do 14 dana |
| Komplikovana infekcija urinarnog trakta i pijelonefritis | 10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi | 10 do 21 dan |
| Profilaksa i terapija inhalacijskog antraksa nakon izlaganja i terapija kod osoba kod kojih je moguća oralna upotreba, kada je klinički prikladno. Primena terapije treba da počne što pre nakon suspektne ili potvrđene ekspozicije | 10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno do 15 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 500 mg po dozi | 60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i> |
| Ostale teške infekcije | 20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi | Zависи od tipa infekcije |

Gerijatrijski pacijenti

Doza ciprofloksacina kod gerijatrijskih pacijenata određuje se na osnovu težine infekcije i klirensa kreatinina.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega

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

| Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m ²) | Serumski kreatinin (mikromol/L) | Oralna doza (mg) |
|--|---------------------------------|---|
| >60 | <124 | Videti uobičajeno doziranje |
| 30-60 | 124 do 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 (nakon dijalize) |
| Pacijenti na peritonealnoj dijalizi | >169 | 250-500 mg svakih 24 h |

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Doziranje kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre nije ispitivano.

Način primene

Film tablete treba progutati sa malo tečnosti, bez žvakanja. Mogu se uzeti bez obzira na hranu. Ako se uzmu na prazan stomak, aktivna supstanca se apsorbuje brže. Ciprofloksacin tablete ne treba uzeti sa mlečnim proizvodima (npr. mleko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od narandže obogaćen kalcijumom) (videti odeljak 4.5).

U teškim slučajevima, ili ukoliko pacijent nije sposoban da uzme tabletu (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani), preporučuje se otpočinjanje terapije intravenskim ciprofloksacinom dok prelazak na oralnu primenu ne bude moguć.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu, druge hinolonske antibiotike ili na bilo koji ekscipijens naveden u odeljku 6.1
- Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Teške infekcije i mešovite infekcije sa Gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna u terapiji teških infekcija i infekcija prouzrokovanih Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod ovakvih infekcija uz ciprofloksacin se moraju primeniti i drugi odgovarajući antibakterijski lekovi.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje u terapiji streptokoknih infekcija zbog nedovoljne efikasnosti.

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest mogu biti prouzrokovani fluorohinolon-rezistentnim sojevima *Neisseria gonorrhoeae*.

U skladu s tim, ciprofloksacin treba primeniti za terapiju gonokoknog uretritisa ili cervicitisa jedino u slučaju da se može isključiti infekcija rezistentnom *Neisseria gonorrhoeae*.

Za epididimo-orhitis i pelvičnu inflamatornu bolest, ciprofloksacin treba primeniti empirijski jedino u kombinaciji sa drugim odgovarajućim antibakterijskim lekovima (npr. cefalosporini), izuzev ako se može isključiti infekcija ciprofloksacin-rezistentnom *Neisseria gonorrhoeae*. Ukoliko se kliničko poboljšanje ne postigne nakon 3 dana terapije, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija na fluorohinolone koju ispoljava *Escherichia coli* – najčešći patogen uključen u infekcije urinarnog trakta – varira u okviru Evropske unije. Propisivačima se savetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalencu rezistencije *Escherichia coli* na hinolone.

Intra-abdominalne infekcije

Podaci o efikasnosti ciprofloksacina u terapiji post-hirurških intra-abdominalnih infekcija su ograničeni.

Putnička dijareja

Prilikom izbora ciprofloksacina treba imati u vidu informacije o rezistenciji patogenih sojeva u zemljama koje su posećene.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba koristiti u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima, u zavisnosti od rezultata mikrobioloških nalaza.

Inhalacioni antraks

Primena kod ljudi je zasnovana na *in vitro* suspektibilnim podacima i na eksperimentalnim podacima na životinjama, uz ograničene podatke na ljudima. Lekari treba da se rukovode nacionalnim i/ili internacionalno prihvaćenim dokumentima u pogledu terapije antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primena ciprofloksacina kod dece i adolescenata treba da je zasnovana na dostupnim, zvaničnim vodičima. Terapiju treba započeti pod kontrolom lekara koji ima iskustvo u terapiji cistične fibroze i/ili teških infekcija kod dece i adolescenata.

Ispitivanja su pokazala da primena ciprofloksacina može prouzrokovati artropatiju u zglobovima koji nose masu tela kod nezrelih životinja. Izvedena je randomizovana, dvostruko slepa studija koja je pratila upotrebu ciprofloksacina kod dece (ciprofloksacin: n = 335, srednje godine = 6,3; poređenje: n = 349, srednje godine = 6,2; raspon godina = 1 do 17). Rezultati su pokazali incidencu suspektne artropatije prouzrokovane lekom (različitu od kliničkih znakova i simptoma povezanih sa zglobovima) do +42 dana 7,2% i 4,6%. Incidencija suspektne lekom-prouzrokovane artropatije nakon 1-godišnjeg praćenja bila je 9,0% i 5,7%, tim redom. Povećanje suspektne lekom prouzrokovane artropatije tokom vremena nije bila statistički značajno između ove dve grupe. Odluku o primeni terapije treba doneti nakon pažljive procene odnosa korist/rizik, zbog mogućih neželjenih reakcija na zglobovima i/ili okolnih tkiva (videti odeljak 4.8).

Bronho-pulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

Klinička ispitivanja su rađena kod dece i adolescenata uzrasta od 5-17 godina. Iskustva primene ciprofloksacina kod dece uzrasta između 1 i 5 godina su ograničena.

Komplikovana infekcija urinarnog trakta i pijelonefritis

Ciprofloksacin se može koristiti u terapiji infekcija urinarnog trakta ukoliko se druga terapije ne može koristiti, i potrebno je da se bazira na rezultatima mikrobioloških nalaza.

Klinička ispitivanja su sprovedena kod dece i adolescenata uzrasta od 1 do 17 godina.

Ostale specifične teške infekcije

Druge ozbiljne infekcije u saglasnosti sa zvaničnim vodičima, ili nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika kada se druga terapija ne može koristiti, ili nakon neuspeha konvencionalne terapije i kada mikrobiološki nalazi podržavaju primenu ciprofloksacina.

Upotreba ciprofloksacina za specifične teške infekcije koje nisu gore pomenute nije proučavana u kliničkim studijama, a kliničko iskustvo je ograničeno. Zbog toga je potrebna obazrivost kada se koristi u ovim slučajevima.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, mogu nastati nakon primene jedne doze (videti odeljak 4.8) i mogu biti životno-ugrožavajuće. Ukoliko nastanu ovakve reakcije, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti adekvatan medicinski tretman.

Muskuloskeletni sistem

U principu, ciprofloksacin ne treba koristiti kod pacijenata sa istorijom bolesti tetiva/poremećaja povezanih sa primenom hinolona. Međutim, u veoma retkim situacijama, nakon mikrobiološke potvrde i evaluacije odnosa korist/rizik, ciprofloksacin se može propisati ovim pacijentima za terapiju određenih teških infekcija, naročito posle neuspeha standardne terapije ili bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki podaci mogu opravdati primenu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive (naročito Ahilove tetive), ponekad bilateralne, mogu nastati u prvih 48 sati terapije ciprofloksacinom. Do inflamacije i ruptur tetive može doći čak i nekoliko meseci nakon prestanka primene ciprofloksacina. Rizik od nastanka tendopatije je povećan kod starih ili kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima (videti odeljak 4.8).

Na bilo koji znak tendinitisa (npr. bolno oticanje, inflamacija), terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti. Potrebno je mirovanje zahvaćenog ekstremiteta.

Ciprofloksacin bi trebalo koristiti s oprezom kod pacijenata sa mijastenijom gravis, jer može doći do pogoršanja simptoma (videti odeljak 4.8).

Poremećaji vida

Ukoliko tokom terapije dođe do slabljenja vida ili se ispolji bilo kakav efekat na oči, potrebno je odmah konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin može izazvati fotosenzitivne reakcije. Pacijentima treba savetovati da izbegavaju izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti ili UV zračenju tokom terapije ciprofloksacinom (videti odeljak 4.8).

Centralni nervni sistem

Ciprofloksacin, kao i drugi hinoloni, može predstavljati okidač za nastanak konvulzija ili može smanjiti prag za nastanak konvulzija. Bilo je pojedinačnih izveštaja pojave *status epilepticus*. Ciprofloksacin se koristi sa oprezom kod pacijenata sa poremećajima CNS-a koji mogu biti predispozicija za nastanak konvulzija. U slučaju pojave konvulzija, terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti (videti odeljak 4.8). Mogu se pojaviti psihijatrijske reakcije čak i nakon prve primene ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideacija/misli, do pokušaja ili čak izvršenja samoubistva. U ovim slučajevima treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom.

Prijavljivani su slučajevi polineuropatije (bazirani na neurološkim simptomima kao što su bol, osećaj peckanja, senzorni poremećaji i mišićna slabost, koja može biti samostalna ili udružena sa drugim simptomima) kod pacijenata na terapiji ciprofloksacinom. Terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti ukoliko pacijent oseti simptome neuropatije, uključujući bol, peckanje, osećaj podrhtavanja, utrnulost, i/ili slabost, u cilju prevencije razvoja ireverzibilnog stanja (videti odeljak 4.8).

Kardiološki poremećaji

Potreban je oprez kada se fluorohinoloni, uključujući i ciprofloksacin, primenjuju kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za prolongaciju QT intervala kao što su, na primer:

- Kongenitalno produžen QT sindrom
- Istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. Klasa IA i III anti-aritmika, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- Nekorigovan disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- Srčana oboljenja (npr. srčana insuficijencija, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji pacijenti i osobe ženskog pola mogu biti više osetljive na QT-prolongaciju izazvanu lekovima. Stoga je potreban oprez kod upotrebe fluorohinolona, uključujući i ciprofloksacin, kod ovih grupa pacijenata.

(videti odeljak 4.2 Gerijatrijski pacijenti, odeljak 4.5, odeljak 4.8, odeljak 4.9).

Hipoglikemija

Kao i kod drugih hinolona, hipoglikemija je najčešće prijavljivana kod pacijenata sa dijabetesom, naročito među starijom populacijom. Kod svih pacijenata sa dijabetesom, potrebno je pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i uporne dijareje tokom ili nakon završetka terapije (i nekoliko nedelja posle terapije) može ukazati na kolitis prouzrokovan antibioticima (životno-ugrožavajući sa mogućim fatalnim ishodom), koji zahteva hitnu terapiju (videti odeljak 4.8). U ovim slučajevima potrebno je odmah prekinuti terapiju ciprofloksacinom i primeniti odgovarajuću terapiju. Antiperistaltici su kontraindikovani u ovoj indikaciji.

Renalni i urinarni sistem

Zabeležena je kristalurija povezana sa primenom ciprofloksacina (videti odeljak 4.8). Pacijenti koji primaju ciprofloksacin treba da budu dobro hidratirani, uz izbegavanje ekscesivne alkalizacije urina.

Oštećena funkcija bubrega

S obzirom da se ciprofloksacin u velikoj meri izlučuje nepromenjen putem bubrega, potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kao što je objašnjeno u poglavlju 4.2, da bi se izbegao porast neželjenih reakcija zbog akumulacije ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

Zabeleženi su slučajevi nekroze jetre i životno ugrožavajuće insuficijencije jetre (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave znakova i simptoma oboljenja jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamna mokraća, pruritus i bolni abdomen) terapiju treba prekinuti.

Deficijencija glukoze-6-fosfat dehidrogenaze

Zabeležene su hemolitičke reakcije kod pacijenata sa deficijencijom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze koji su koristili ciprofloksacin. Kod ovih pacijenata treba izbegavati primenu ciprofloksacina izuzev ukoliko korist prevazilazi rizik primene. U tom slučaju potrebno je pratiti potencijalnu pojavu hemolize.

Rezistencija

Tokom ili nakon terapije ciprofloksacinom može se izolovati bakterija rezistentna na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljivih znakova superinfekcije. Postoji poseban rizik za izolaciju ciprofloksacin rezistentnih bakterija tokom produžene terapije i prilikom terapije nozokomijalnih infekcija (bolničke; izazvane bolničkim sojevima) i/ili infekcija prouzrokovanih vrstama *Staphylococcus* i *Pseudomonas*.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i tako može povećati serumske koncentracije uporedo primenjenih supstanci koje se metabolišu pomoću tog enzima (npr. teofilin, klozapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). U skladu s tim, pacijente koji primenjuju ove lekove istovremeno sa ciprofloksacinom bi trebalo pažljivo pratiti radi kliničkih znakova predoziranja, i određivanje serumskih koncentracija, posebno teofilina, može da bude neophodno (videti odeljak 4.5). Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindikovana.

Metotreksat

Istovremena primena ciprofloksacina i metotreksata se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Interakcije sa laboratorijskim testovima

In vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Mycobacterium tuberculosis* može dati biti lažno negativan bakteriološki test u uzorcima prikupljenim od pacijenata koji su u tom periodu primenjivali ciprofloksacin.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti drugih proizvoda na ciprofloksacin:

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Kao i druge fluorohinolone, ciprofloksacin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenta koji primenjuju lekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. Klasa IA i III antiaritmika, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (videti odeljak 4.4).

Formiranje helatnih kompleksa

Istovremena primena ciprofloksacina (peroralno) i lekova koji sadrže multivalentne katjone i mineralne suplemente (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum ili gvožđe), polimerne veziocne fosfata (npr. sevelamer ili lantanum-karbonat), sukralfata ili antacida i visoko puferovanih lekova (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum, smanjuje resorpciju ciprofloksacina. U skladu s tim, ciprofloksacin treba primenjivati 1-2 sata pre, ili najmanje 4 sata posle primene ovih lekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na primenu antacida koji pripadaju grupi blokatora H₂ receptora.

Hrana i mlečni proizvodi

Normalna dijeta koja sadrži male količine kalcijuma ne utiče značajno na resorpciju ciprofloksacina. Međutim, treba izbegavati uporednu primenu mlečnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima (npr.

mleko, jogurt, sok od narandže obogaćen kalcijumom) i ciprofloksacina, zbog mogućeg smanjenja resorpcije ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid interferira sa renalnom ekskrecijom ciprofloksacina. Istovremena primena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava resorpciju ciprofloksacina (primenjenog oralnim putem) što dovodi do kraćeg vremena za dostizanje maksimalnih koncentracija u plazmi. Nisu zapaženi efekti na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primena ciprofloksacina i proizvoda koji sadrže omeprazol dovodi do blagog smanjenja vrednosti C_{max} i PIK ciprofloksacina.

Uticaj ciprofloksacina na druge lekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne sme primenjivati istovremeno sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.3). U kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, zapaženo je povećanje koncentracije tizanidina u serumu (sedmostruko povećanje C_{max} , raspon: 4-21 puta; desetostruko povećanje parametra PIK, raspon: 6-24 puta) kada je primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećane vrednosti koncentracije tizanidina u serumu mogu potencirati hipotenzivne i sedativne efekte.

Metotreksat

Uporedna primena ciprofloksacina može da inhibira bubrežni tubularni transport metotreksata i potencijalno da dovede do povišenja plazmatskih koncentracija metotreksata. Ovo može da poveća rizik od toksičnih reakcija izazvanih sa metotreksatom. Istovremena upotreba metotreksata i ciprofloksacina se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Teofilin

Istovremena primena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do povećanja koncentracije teofilina u serumu. Ovo može dovesti do potencijalno životno ugrožavajućih neželjenih efekata uzrokovanih teofilinom. Prema tome, tokom perioda istovremene primene, potrebno je praćenje koncentracije teofilina u serumu, i po potrebi smanjivanje doze teofilina (videti odeljak 4.4).

Ostali ksantinski derivati

Istovremena primena ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina), beleženo je povećanje serumskih koncentracija ovih ksantinskih derivata.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povećanja ili redukcije serumskog nivoa fenitoina. Potrebno je praćenje serumskih koncentracija.

Ciklosporin

Prolazno povećanje koncentracije serumskog kreatinina je zabeleženo kada se istovremeno primenjuje ciprofloksacin i proizvodi koji sadrže ciklosporin. Zbog toga je potrebno dva puta nedeljno kontrolisati koncentraciju kreatinina u serumu kod ovih pacijenata.

Oralni antikoagulansi (antagonisti vitamina K)

Pri istovremenoj primeni, ciprofloksacin može potencirati antikoagulantne efekte antagonista vitamina K. Rizik može da varira u zavisnosti od vrste infekcije, godina i opšteg statusa pacijenta, tako da je uticaj fluorohinolona na povećanje parametra INR („*international normalised ratio*“) teško proceniti. Preporučuje se često praćenje INR-a tokom i kratko nakon koadministracije ciprofloksacina i oralnih antikoagulantnih proizvoda (antagonista vitamina K, kao što su varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da istovremena upotreba duloksetina i snažnih inhibitora CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin, može dovesti do povećanja parametara PIK i C_{max} duloksetina. Iako nema dostupnih podataka o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom, mogu se očekivati slični efekti pri istovremenoj primeni (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

Klinička studija je pokazala da istovremena primena ropinirola, umerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima i ciprofloksacina dovodi do povećanja C_{max} i PIK ropinirola za 60% i 84%, tim redom. Stoga se preporučuje praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava i adekvatno prilagođavanje doze ropinirola, tokom i neposredno nakon perioda istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Lidokain

Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da istovremena primena lekova koji sadrže lidokain i ciprofloksacina, umerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima, smanjuje klirens intravenski primenjenog lidokaina za 22%. Iako je terapija lidokainom bila dobro tolerisana od strane pacijenata, prilikom istovremene primene može doći do ispoljavanja interakcija sa ciprofloksacinom, sa potencijalnim neželjenim dejstvima.

Klozapin

Nakon istovremene primene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tokom 7 dana, serumske koncentracije klozapina i N-desmetilklozapina su povećane za 29% i 31%, tim redom. Savetuje se klinički nadzor i adekvatno prilagođavanje doze klozapina tokom i neposredno nakon perioda istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Sildenafil

C_{max} i PIK sildenafil su bili povećani približno dva puta kod zdravih ispitanika nakon oralne primene doze od 50 mg sildenafil primenjene istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Stoga je potreban oprez kada se ciprofloksacin propisuje istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir rizik i korist terapije.

Agomelatin

U kliničkim studijama je pokazano da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina što dovodi do 60 puta veće izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci u vezi mogućih interakcija sa ciprofloksacinom, koji je umereni inhibitor CYP450 1A2, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primene (videti deo „Citohrom P450“ u odeljku 4.4).

Zolpidem

Istovremena primena sa ciprofloksacinom može povećati nivo zolpidema u krvi, tako da se kombinovanje ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primeni ciprofloksacina kod trudnica nisu pokazali malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektne štetne efekta na reproduktivnu toksičnost.

Kod mladih i prenatalnih životinja izloženih hinolonima, zabeleženi su efekti na nezrelu hrskavicu, tako da se ne može isključiti oštećenje zglobne hrskavice kod jedinki koje nisu okončale razvoj ili fetusa kod čoveka (videti odeljak 5.3).

Zbog predostrožnosti je potrebno da se izbegava primena ciprofloksacina u trudnoći.

Laktacija

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mleko. Zbog potencijalnog rizika od oštećenja zglobova, ciprofloksacin ne treba koristiti tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Usled svojih neuroloških efekata, ciprofloksacin može uticati na brzinu reaktivnosti. Prema tome, sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su nauzeja i dijareja.

Učestalost neželjenih dejstava je prikazana u tabeli ispod (podaci se odnose na oralnu i intravensku primenu ciprofloksacina).

| <i>Organski sistem</i> | Česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$ | Povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ | Retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ | Veoma retka $< 1/10000$ | Nepoznata učestalost (ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka) |
|--|--|---|---|--|--|
| <i>Infekcije i infestacije</i> | | Superinfekcija gljivicama | | | |
| <i>Poremećaji krvnog i limfnog sistema</i> | | Eozinofilija | Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija | Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno-ugrožavajuća) Depresija koštane srži (životno-ugrožavajuća) | |
| <i>Poremećaj imunskog sistema</i> | | | Alergijska reakcija Alergijski edem/ angioedem | Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (životno-ugrožavajući) (videti odeljak 4.4). Reakcija slična serumskoj bolesti | |
| <i>Metabolički i nutritivni poremećaji</i> | | Smanjen apetit | Hiperglikemija Hipoglikemija (videti odeljak 4.4) | | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | | Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija | Konfuzija i dezorijentacija Anksiozna reakcija Abnormalni snovi Depresija (potencijalno može kulminirati suicidalnim mislima ili pokušaju i čak izvršenju samoubistva) | Psihotična reakcija (potencijalno može kulminirati suicidalnim mislima ili pokušaju i čak izvršenju samoubistva) (videti odeljak | Manija, uklj. hipomaniju |

| | | | | | |
|--|---------------------|---|---|--|--|
| | | | (videti odeljak 4.4) Halucinacije | 4.4). | |
| <i>Poremećaj nervnog sistema</i> | | Glavobolja Vrtoglavica Poremećaj spavanja Poremećaj ukusa | Parestezija i dizestezija Hipoestezija Tremor Konvulzije (uključujući status epilepticus, videti odeljak 4.4) Vertigo | Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaj olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor cerebri | Periferna neuropatija (videti odeljak 4.4) |
| <i>Poremećaji oka</i> | | | Poremećaji vida (npr. diplopija) | Poremećaj percepcije boja | |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | | | Tinitus Gubitak sluha/ Oštećenje sluha | | |
| <i>Kardiološki poremećaji</i> | | | Tahikardija | | Ventrikularna aritmija, Torsades de pointes (zabeleženi prevashodno kod pacijenata sa faktorima rizika za QT prolongaciju); QT prolongacija na EKG-u (videti odeljke 4.4 i 4.9). |
| <i>Vaskularni poremećaji</i> | | | Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa | Vaskulitis | |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> | | | Dispneja (uključujući astmatično stanje) | | |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i> | Nauzeja Dijareja | Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Dispepsija Flatulencija | Kolitis povezan sa primenom antibiotika (veoma retko, sa mogućim fatalnim ishodom) (videti odeljak 4.4) | Pankreatitis | |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i> | | Povišene transaminaze Povećan bilirubin | Oštećenje jetre Holestatski ikterus Hepatitis | Nekroza jetre (veoma retko progresija do životno-ugrožavajućeg oštećenja jetre (videti odeljak 4.4) | |
| <i>Poremećaj kože i</i> | | Osip | Reakcije | Petehije | Akutna |

| | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|
| <i>potkožnog tkiva</i> | | Pruritus Urtikarija | fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.4) | Eritema multiforme Eritema nodosum <i>Stevens- Johnson-ov</i> sindrom (potencijalno životno- ugrožavajuć) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno- ugrožavajuća) | generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim odgovorom (DRESS) |
| <i>Poremećaj, mišićno- koštanog i vezivnog tkiva</i> | | Muskulo-skeletni bol (npr. bol u ekstremitetima, leđima i grudima) Artralgiya | Mijalgija Artritis Povećan tonus i grčevi u mišićima | Mišićna slabost Tendinitis Reptura tetive (prvenstveno Ahilove tetive) (videti odeljak 4.4) Egzacerbacija simptoma miastenije gravis (videti odeljak 4.4) | |
| <i>Poremećaj bubrega i urinarnog sistema</i> | | Oštećenje bubrega | Insuficijencija bubrega Hematurija Kristaluriya (videti odeljak 4.4) Tubulointersticijalni nefritis | | |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> | | Astenija Groznica | Edem Znojenje (hiperhidroza) | | |
| <i>Ispitivanja</i> | | Povećanje alkalne fosfataze u krvi | Povećane amilaze | | Povećan INR („ <i>international normalised ratio</i> “), kod pacijenata na terapiji antagonistima Vitamina K |

Pedijatrijski pacijenti

Incidenca gore pomenute artropatije (artralgiya, artritis), se odnosi na podatke prikupljene u studijama na odraslim osobama. Kod dece, artropatija je prijavljivana često (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje sa 12 g ciprofloksacina bilo je praćeno blagim simptomima toksičnosti. Akutno predoziranje sa 16 g izazvalo je akutnu renalnu insuficijenciju.

Simptomi predoziranja su vrtoglavica, tremor, glavobolja, umor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, abdominalni diskomfor, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kristalurija i hematurija. Zabeležena je reverzibilna renalna toksičnost.

Pored rutinskih urgentnih mera, kao što je ventrikularno pražnjenje praćeno primenom medicinskog uglja, potrebno je praćenje bubrežne funkcije, praćenje urinarnog pH i po potrebi povećanje aciditeta radi prevencije kristalurije. Potrebno je održavati dobru hidrataciju pacijenta. Antacidi koji sadrže kalcijum i magnezijum teorijski mogu redukovati resorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Samo mali deo ciprofloksacina (<10%) se može eliminisati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom. U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju. Potrebno je sprovesti EKG monitoring, zbog moguće prolongacije QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA02

Mehanizam dejstva:

Ciprofloksacin je fluorohinolonski antibiotik, koji antibakterijsku aktivnost ostvaruje inhibicijom tip II topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju DNK bakterije.

PK/PD odnos:

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina prema bakterijskom patogenu i odnosa između površine ispod krive (PIK) i MIC-a.

Mehanizam rezistencije:

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može biti stečena kroz postepen proces određivanja mesta mutacije na DNK girazi i topoizomerazi IV. Stepenu ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je varijabilan. Pojedinačna mutacija ne mora da dovede do kliničke rezistencije, ali multiple mutacije, u principu, dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili sve aktivne supstance u okviru klase.

Nepermeabilnost i/ili rezistencija mehanizmom efluksa aktivne supstance može imati varijabilne efekte na osetljivost fluorohinolona, što zavisi od fizičko-hemijskih osobina različitih aktivnih supstanci u okviru klase i afiniteta za transportne sisteme svake aktivne supstance. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije se obično zapažaju u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike kao što je prolazna barijera (uobičajena kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizam mogu imati uticaj na osetljivost prema ciprofloksacinu.

Prijavljena je rezistencija posredovana plazmidima koja je kodirana qnr-genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti:

Date su granične vrednosti koje razdvajaju osetljive sojeve od intermedijarno osetljivih sojeva, a zatim od rezistentnih sojeva:

EUCAST preporuke

| Mikroorganizmi | Osetljivi | Rezistentni |
|---|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 0, 5 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| Granične vrednosti nevezane za vrstu* | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |

¹ *Staphylococcus* spp. Granične vrednosti za ciprofloksacin su u vezi sa visinom doze.

* Granične vrednosti nevezane za vrstu su uglavnom određene na osnovu PK/PD podataka i nezavisne su od MIC distribucije za specifične vrste. One se koriste samo za vrste za koje nije data specifična granična vrednost za vrstu i za one vrste gde se testovi osetljivosti ne preporučuju.

Prevalencija rezistencije za određene vrste može da varira geografski i sa vremenom, i poželjna je lokalna informacija o rezistenciji, posebno kada se tretiraju teške infekcije. Po potrebi, treba potražiti stručni savet u slučaju kad je učestalost lokalne rezistencije takva da je efikasnost leka kod nekih tipova infekcija dovedena u pitanje.

Grupisanje relevantnih specijesa prema osetljivosti za ciprofloksacin. (za *Streptococcus* vrste videti odeljak 4.4)

| UOBIČAJENO OSETLJIVI ORGANIZMI |
|--|
| <u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</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 REZISTENCIJA MOŽE BITI 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 mikro-organizmi</u> |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. |
| <i>Propionibacterium acnes</i> |
| INTERHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI |
| <u>Aerobni Gram-pozitivni mikro-organizmi</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 mikro-organizmi</u> |
| <i>Izuzev onih navedenih gore</i> |
| <u>Drugi mikro-organizmi</u> |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

* Klinička efikasnost je potvrđena za osetljive sojeve u odobrenim kliničkim indikacijama

⁺ Nivo rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU

(\$): Prirodna intermedijalna osetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije

(1): Sprovedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom *Bacillus anthracis* spora;

Ove studije su pokazale da antibiotici primenjeni rano nakon ekspozicije onemogućavaju ispoljavanje bolesti ukoliko je terapija kreirana tako da smanjuje broj spora kod organizama, ispod infektivne doze. Preporučena doza kod ljudi se bazira prvenstveno na *in vitro* osetljivosti i na eksperimentalnim podacima dobijenim na životinjama uz ograničene podatke na ljudima. Dvomesečna terapija odraslih osoba ciprofloksacinom primenjenim oralnim putem u dozi od 500 mg dva puta dnevno, se smatra efikasnom u prevenciji infekcije antraksa kod ljudi. Ordinirajući lekar treba da se pridržava nacionalnih i/ili internacionalnih zvaničnih dokumenata koji se odnose na terapiju antraksa.

(2): Meticilin-rezistentni *S. aureus* veoma često pokazuje ko-rezistenciju na fluorohinolone. Stepenn rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim *Staphylococcal* vrstama i obično je viši u bolničkim izolatima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene jedne doze od 250 mg, 500 mg i 750 mg ciprofloksacin tableta, ciprofloksacin se resorbuje brzo i ekstenzivno, uglavnom preko tankog creva, dostižući maksimalnu koncentraciju u serumu 1-2 sata kasnije.

Pojedinačna doza od 100-750 mg izaziva dozno-zavisnu maksimalnu serumsku koncentraciju (C_{max}) između 0,56 i 3,7 mg/L. Serumna koncentracija se povećava proporcionalno sa dozama do 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70-80%.

Pokazano je da oralna doza od 500 mg primenjivana na svakih 12 sati daje vrednost parametra Površina ispod krive koja pokazuje odnos koncentracije i vremena (PIK) u serumu ekvivalentan Površini ispod krive koja se dobija nakon intravenske infuzije 400 mg ciprofloksacina, date duže od 60 minuta, na svakih 12 sati.

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je malo (20-30%). Ciprofloksacin je u plazmi, u najvećem delu, prisutan u ne-jonizovanom obliku i ima veliki distributivni volumen (2-3 L/kg telesne mase) u stanju ravnoteže. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarne makrofage, uzorak tkiva za biopsiju), sinusi, inflamirane lezije (plik posle ujeda španske mušice), urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupna koncentracija prevazilazi one koje se dostižu u plazmi.

Metabolizam

Zabeležene su niske koncentracije 4 metabolita, identifikovana kao: desetileneciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) i formilciprofloksacin (M 4). Ovi metaboliti pokazuju antimikrobnu aktivnost *in vitro*, ali u nižem stepenu nego početni, neizmenjeni molekul. Ciprofloksacin je umereni inhibitor CYP 450 1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega i u manjem delu preko fecesa. Poluvreme eliminacije iz seruma kod osoba sa normalnom renalnom funkcijom je približno 4-7 sati.

| Ekskrecija ciprofloksacina (% doze) | | |
|--|----------------|-------|
| | Oralna primena | |
| | Urin | Feces |
| Ciprofloksacin | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ -M ₄) | 11,3 | 7,5 |

Renalni klirens iznosi između 180-300 mL/kg/h a ukupan klirens je između 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin podleže glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Teško oštećenje renalne funkcije dovodi do povećanja poluvremena eliminacije do 12 h.

Nerenalni klirens ciprofloksacina uglavnom čini aktivna transintestinalne sekrecija i metabolizam. 1% doze se izlučuje bilijarnim putem. Ciprofloksacin je prisutan u visokim koncentracijama u žuči.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji su ograničeni.

U studiji sa decom, C_{max} i PIK nisu bili zavisni od uzrasta (iznad 1 godine života). Nije zapaženo značajno povećanje C_{max} i PIK nakon višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno).

Kod desetoro dece sa teškom sepsom C_{max} je iznosila 6,1 mg/L (opseg 4,6-8,3 mg/L) nakon jednočasovne intravenske infuzije 10 mg/kg kod dece uzrasta mlađeg od 1 godine, u poređenju sa 7,2 mg/L (opseg 4,7-11,8 mg/L) za decu između 1 i 5 godina. Vrednosti PIK bile su 17,4 mg^{*}h/L (opseg 11,8-32,0 mg^{*}h/L) i 16,5 mg^{*}h/L (opseg 11,0-23,8 mg^{*}h/L) u zasebnim uzrasnim grupama.

Ove vrednosti su u opsegu onih zabeleženih kod odraslih, u terapijskim dozama. Bazirano na populacionim farmakokinetičkim analizama pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđeno srednje poluvreme eliminacije kod dece je približno 4-5 sati, a biološka raspoloživost oralne suspenzije varira u opsegu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ne-klinički podaci ne ukazuju na posebne rizike kod ljudi, na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih doza, toksičnosti ponavljanih doza, karcinogenog potencijala, ili reproduktivnom toksičnošću.

Kao i brojni drugi hinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim nivoima ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokancerogenosti pokazuju slab fotomutageni i fotokancerogeni efekat ciprofloksacina *in vitro* i u eksperimentima na životinjama. Ovi efekti su bili uporedivi sa drugim inhibitorima giraze.

Artikularna tolerabilnost

Kao što je zabeleženo kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin izaziva oštećenje velikih zglobova kod nepotpuno razvijenih životinja. Stepent oštećenja hrskavice varira u zavisnosti od uzrasta, vrste i doze; oštećenje se može redukovati smanjivanjem opterećenja zglobova. Studije na odraslim životinjama (pacovi, psi) nisu pokazale oštećenja hrskavice. U studiji na mladim kratkonogim psima, ciprofloksacin je izazvao teške artikularne promene u terapijskim dozama nakon dve nedelje terapije; promene su bile prisutne i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete tablete:

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;
Krospovidon;
Celuloza, mikrokristalna PH101;
Povidon K 30.

Omotič film, tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 6000;
Titan dioksid E171.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 (tri) godine.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe! Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

Čuvati van domašaja dece!

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Alu blister sa 5 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva PVC/Alu blistera (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ZDRAVLJE AD LESKOVAC

Vlajkova, 199, Leskovac,

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:515-01-04879-17-001

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

Datum prve dozvole: 15.11.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 29.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.