

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ CIFLOX

250 mg, filmom obložena tableta

500 mg, filmom obložena tableta

ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna CIFLOX 250 mg filmom obložena tableta sadrži 291,5 mg ciprofloksacin hidrohlorida, što odgovara 250 mg ciprofloksacina.

Jedna CIFLOX 500 mg filmom obložena tableta sadrži 583 mg ciprofloksacin hidrohlorida, što odgovara 500 mg ciprofloksacina.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

CIFLOX 250 mg filmom obložene tablete: bijele do prljavo-bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, bez mirisa, s oznakom „4“ na jednoj strani, s razdjelnim urezom na drugoj strani. Razdjelni urez nema namjenu podjele tablete na dvije jednake doze.

CIFLOX 500 mg filmom obložene tablete: bijele do prljavo-bijele, duguljaste, filmom obložene tablete, bez mirisa, s oznakom „5“ na jednoj strani, s razdjelnim urezom na drugoj strani. Razdjelni urez nema namjenu podjele tablete na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ciprofloksacin je indiciran za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Prije početka liječenja potrebno je obratiti posebnu pažnju na dostupne podatke o rezistenciji na ciprofloksacin.

Odrasli

- infekcije donjih dišnih puteva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
 - bronho-pulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili bronhiektazija
 - pneumonija
 - ciprofloksacin se za egzacerbacije hronične opstruktivne plućne bolesti smije primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
- akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa, osobito ako su uzročnici Gram-negativne bakterije
- akutni pijelonefritis
- bakterijski prostatitis
- ciprofloksacin se za nekomplikirani akutni cistitis smije primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
- komplicirane infekcije mokraćnog sistema
- infekcije spolnog sistema
 - gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovan osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimoorhitis, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - upalna bolest zdjelice uključujući i slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*.

- infekcije probavnog sistema (npr. putnička dijareja)
- intraabdominalne infekcije
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- hronična gnojna upala srednjeg uha
- teška infekcija vanjskog uha (maligni *otitis externa*)
- infekcije kostiju i zglobova
- profilaksa invazivnih infekcija izazvanih uzročnikom *Neisseria meningitidis*
- inhalacijski antraks (profilaksa i liječenje nakon izlaganja)

Ciprofloksacin se može primijeniti u liječenju bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Djeca i adolescenti

- bronho-pulmonalne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom
- komplicirane infekcije mokraćnog sistema i pijelonefritis
- inhalacijski antraks (profilaksa i liječenje nakon izlaganja).

Ciprofloksacin se može koristiti u liječenju teških infekcija u djece i adolescenata, kada se to smatra neophodnim. Liječenje treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija u djece i adolescenata (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Pri liječenju antibakterijskim lijekovima treba uvažavati lokalne smjernice.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje ovisi o indikaciji, težini i mjestu infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, bubrežnoj funkciji bolesnika, a u djece i adolescenata i o tjelesnoj masi.

Trajanje liječenja ovisi o težini bolesti i kliničkom i bakteriološkom toku.

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

Liječenje nekih infekcija (npr. zdjelična upalna bolest, intraabdominalne infekcije, infekcije u bolesnika s neutropenijom te infekcije kostiju i zglobova) može zahtijevati istovremenu primjenu ciprofloksacina i drugih odgovarajućih antibakterijskih lijekova, ovisno o uzročniku.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući i početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjih dišnih puteva		500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
Infekcije gornjih dišnih puteva	Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
	Hronična gnojna upala srednjeg uha	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
	Teška infekcija vanjskog uha (maligni <i>otitis externa</i>)	750 mg dvaput na dan	28 dana do 3 mjeseca

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući i početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije mokraćnog sistema (vidjeti dio 4.4.)	Nekomplicirani akutni cistitis	250 mg dvaput na dan do 500 mg dvaput na dan U žena prije menopauze, može se primijeniti jednokratna doza od 500 mg.	3 dana
	Komplicirani cistitis, akutni pijelonefritis	500 mg dvaput na dan	7 dana
	Komplicirani pijelonefritis	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	Najmanje 10 dana, u specifičnim slučajevima (kao što je apsces) može se produžiti na više od 21 dan
	Bakterijski prostatitis	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	2 do 4 tjedna (akutno), 4 do 6 tjedana (hronično)
	Gonokokni uretritis i cervicitis, uzrokovani osjetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg kao jednokratna doza	1 dan (jednokratna doza)
Infekcije spolnog sistema	Epididimoorhitis i upalna bolest zdjelice	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	najmanje 14 dana
	Proljev uzrokovan bakterijskim uzročnicima uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 i empirijsko liječenje težih slučajeva putničke dijareje	500 mg dvaput na dan	1 dan
Infekcije probavnog sistema i intraabdominalne infekcije	Proljev uzrokovan <i>Shigellom dysenteriae</i> tip 1	500 mg dvaput na dan	5 dana
	Proljev uzrokovan <i>Vibriom cholerae</i>	500 mg dvaput na dan	3 dana
	Trbušni tifus	500 mg dvaput na dan	7 dana
	Intraabdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	5 do 14 dana
	Infekcije kože i mekih tkiva	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	najdulje 3 mjeseca
Bolesnici s neutropenijom i vrućicom za koje se pretpostavlja da su izazvani bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin treba primijeniti u kombinaciji s odgovarajućim antibiotikom (antibioticima) u skladu s važećim smjernicama.		500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	Liječenje treba trajati kroz cijelo vrijeme trajanja neutropenije
Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih <i>Neisseriom meningitidis</i>		500 mg kao jednokratna doza	1 dan (jednokratna doza)
Inhalacijski antraks - profilaksa i liječenje nakon izlaganja osoba u kojih se liječenje		500 mg dvaput na dan	60 dana nakon potvrde o izloženosti <i>Bacillus</i>

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući i početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
može provesti oralnim putem, kada je to klinički opravdano. Primjenu lijeka je potrebno započeti što je prije moguće nakon sumnje na izloženost ili potvrde izloženosti.		<i>anthracis</i>

Djeca i adolescenti

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući i početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg tjelesne mase dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 750 mg	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sistema i akutni pijelonefritis	10 do 20 mg/kg tjelesne mase dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 750 mg	10 do 21 dan
Inhalacijski antraks - profilaksa i liječenje nakon izlaganja osoba u kojih se liječenje može provesti oralnim putem, kada je to klinički opravdano. Primjenu lijeka je potrebno započeti što je prije moguće nakon sumnje na izloženost ili potvrde izloženosti.	10 do 15 mg/kg tjelesne mase dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 500 mg	60 dana nakon potvrde o izloženosti <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	20 mg/kg tjelesne mase dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 750 mg	Ovisno o tipu infekcije

Starije osobe

U liječenju starijih bolesnika dozu je potrebno odabrati na temelju težine infekcije i klirensa kreatinina.

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega i jetre

Preporučene početne i doze održavanja za bolesnike s poremećajem funkcije bubrega:

Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m ²)	Serumski kreatinin (μmol/L)	Oralna doza (mg)
> 60	< 124	Vidjeti uobičajeno doziranje
30 - 60	124 - 168	250 - 500 mg svakih 12 sati
< 30	> 169	250 - 500 mg svaka 24 sata
Bolesnici na hemodijalizi	> 169	250 - 500 mg svaka 24 sata (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	> 169	250 - 500 mg svaka 24 sata

U bolesnika s poremećajem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

Nema podataka o doziranju u djece s poremećajem funkcije bubrega i/ili jetre.

Način primjene

Tablete se trebaju progutati cijele s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obroku. Ako se uzmu na prazan želudac, apsorpcija aktivne supstance je ubrzana. Ciprofloksacin tablete se ne smiju uzimati s mliječnim proizvodima (npr. mlijeko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od naranče obogaćen kalcijem) (vidjeti dio 4.5.).

U težim slučajevima ili ako bolesnici ne mogu progutati tabletu (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani) preporučuje se započeti liječenje ciprofloksacinom intravenski sve dok ne bude moguć prelazak na oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Primjena ciprofloksacina kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge hinolone ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže hinolon ili fluorohinolon (vidjeti dio 4.8.). Liječenje tih bolesnika ciprofloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3.).

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sisteme, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali hinolone i fluorohinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim faktorima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu ciprofloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek

Teške infekcije i miješane infekcije uzrokovane Gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije prikladna za liječenje teških infekcija i infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. U tim slučajevima potrebno je ciprofloksacin primijeniti u kombinaciji s odgovarajućim antimikrobnim lijekovima.

Streptokokne infekcije (uključujući i *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje u liječenju streptokoknih infekcija zbog nedovoljne učinkovitosti.

Infekcije spolnog sistema

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimoorhitis i upalnu bolest zdjelice mogu uzrokovati sojevi *Neisseria gonorrhoeae* rezistentni na fluorohinolone.

Stoga se ciprofloksacin mora primijeniti u liječenju gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin može isključiti.

Za epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice, može se uzeti u obzir empirijsko liječenje ciprofloksacinom u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom) ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin može isključiti. Ako nakon 3 dana liječenja ne dolazi do kliničkog poboljšanja, potrebno je ponovno razmotriti terapiju.

Infekcije mokraćnog sistema

Rezistencija na fluorohinolone *Escherichia-e coli* - najčešćeg uzročnika infekcija mokraćnog sistema - razlikuje se unutar Europske unije. Propisivačima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *Escherichia-e coli* na fluorohinolone.

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

Intraabdominalne infekcije

Podaci o učinkovitosti ciprofloksacina u liječenju poslijeoperacijskih intraabdominalnih infekcija su ograničeni.

Putnička dijareja

Pri izboru liječenja ciprofloksacinom potrebno je uzeti u obzir podatke o rezistenciji na ciprofloksacin kod značajnih uzročnika u posjećenim zemljama.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba primijeniti u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima, ovisno o rezultatima mikrobioloških pretraga.

Inhalacijski antraks

Primjena u ljudi se temelji na *in vitro* podacima o osjetljivosti i podacima iz istraživanja na životinjama te malobrojnim podacima o humanoj primjeni. Tokom liječenja liječnik treba uzeti u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

Pedijatrijska populacija

Liječenje ciprofloksacinom u djece i adolescenata mora biti u skladu sa službenim smjernicama. Treba ga započeti liječnik iskusan u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija u djece i adolescenata.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da ciprofloksacin uzrokuje artropatiju u velikim zglobovima koji nose tjelesnu masu još nezrelih životinja. Podaci o sigurnosti primjene ciprofloksacina u djece iz randomiziranog dvostruko-slijepog kliničkog ispitivanja (ciprofloksacin: n = 335, srednja dob = 6,3 godine; komparator: n = 349, srednja dob = 6,2 godine; raspon godina = 1-17 godina) ukazuju da je incidencija artropatije povezane s primjenom lijeka (na temelju kliničkih simptoma i znakova povezanih sa zglobovima) do dana +42 bila 7,2% i 4,6%. Incidencija artropatije povezane s primjenom lijeka nakon jednogodišnjeg praćenja bila je 9,0% i 5,7%. Povećanje broja slučajeva artropatije povezane s primjenom lijeka između skupina ispitanika tokom vremena nije bilo statistički značajno. Liječenje ciprofloksacinom treba započeti tek nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi, zbog mogućih nuspojava povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivima (vidjeti dio 4.8.).

Bronho-pulmonalne infekcije kod cistične fibroze

U klinička ispitivanja su bila uključena djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina. Iskustvo u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina je ograničeno.

Komplicirane infekcije mokraćnog sistema i pijelonefritis

Liječenje infekcija mokraćnog sistema ciprofloksacinom treba uzeti u obzir u slučajevima u kojima se ne mogu primijeniti drugi lijekovi i treba se temeljiti na rezultatima mikrobioloških testiranja.

Klinička ispitivanja su obuhvaćala djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina.

Ostale specifične teške infekcije

Ciprofloksacin se koristi u liječenju ostalih teških infekcija u skladu sa službenim smjernicama ili nakon pažljive procjene rizika i koristi u slučajevima u kojima se ne mogu primijeniti drugi lijekovi ili nakon neuspjeha konvencionalnog liječenja. Liječenje ciprofloksacinom se treba temeljiti na rezultatima mikrobioloških testiranja.

Liječenje specifičnih teških infekcija ciprofloksacinom nije evaluirano (osim gore navedenih infekcija) u kliničkim ispitivanjima te je kliničko iskustvo ograničeno. Stoga se preporučuje oprez prilikom liječenja bolesnika s tim infekcijama.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se javiti već nakon prve doze (vidjeti dio 4.8.) i mogu biti opasne po život. U slučaju takve reakcije liječenje ciprofloksacinom treba odmah prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Mišićno-koštani sistem

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i/ili ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja hinolonima i fluorohinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih osoba, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istovremeno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati. Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje ciprofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

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

Poremećaji oka

Ako dođe do oštećenja vida ili je došlo do bilo kakvih učinaka na oči, mora se odmah savjetovati s oftalmologom.

Fotosenzibilnost

Dokazano je da ciprofloksacin uzrokuje fotosenzibilne reakcije. Bolesnicima koji uzimaju ciprofloksacin mora se savjetovati da izbjegavaju direktno izlaganje sunčevoj svjetlosti ili UV zračenju za vrijeme liječenja (vidjeti dio 4.8.).

Centralni nervni sistem

Poznato je da ciprofloksacin, kao i drugi hinoloni, mogu izazvati epileptičke napade ili sniziti prag za konvulzije. Prijavljeni su slučajevi *status epilepticus*-a. Ciprofloksacin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećajima središnjeg živčanog sistema koji imaju sklonost epileptičkim napadima. U slučaju epileptičkog napada treba prekinuti primjenu ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.).

Psihičke reakcije se mogu javiti već nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu napredovati prema autodestruktivnom ponašanju. U tim slučajevima treba prekinuti liječenje ciprofloksacinom.

Periferna neuropatija

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

Srčani poremećaji

Potreban je oprez kod primjene fluorohinolona, uključujući ciprofloksacin, u bolesnika u kojih postoje faktori rizika za produženje QT intervala poput:

- sindroma prirođenog produženja QT intervala
- istovremene primjene lijekova za koje je poznato da produžavaju QT interval (npr. klasa IA i III antiaritmika, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici)
- neravnoteža elektrolita koja nije ispravljena (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija)
- srčane bolesti (npr. zatajivanje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Starije osobe i žene mogu biti osjetljivije na lijekove koji produžavaju QT interval. Stoga je potreban oprez kod primjene fluorohinolona, uključujući ciprofloksacin, u ovim populacijama. (Vidjeti dio 4.2. Stariji bolesnici, dio 4.5., dio 4.8., dio 4.9.).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

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

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

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

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

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

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

Disglikemija

Kao sa svim hinolonima, mogu se javiti poremećaji u razinama glukoze u krvi poput hipoglikemije i hiperglikemije (vidjeti dio 4.8), obično kod pacijenata s dijabetesom koji se istovremeno liječe oralnim hipoglikemijskim lijekom (npr. glibenklamid) ili inzulinom. Prijavljivani su slučajevi hipoglikemijske kome. Preporučuje se pažljivo praćenje razina glukoze u krvi kod dijabetičkih pacijenata

Probavni sistem

Pojava teške i perzistirajuće dijareje tokom ili nakon liječenja (i nekoliko sedmica nakon liječenja) može ukazivati na kolitis povezan s primjenom antibiotika (po život opasno stanje s mogućim smrtnim ishodom) koji je potrebno odmah odgovarajuće liječiti (vidjeti dio 4.8.). U takvim je slučajevima odmah potrebno prekinuti primjenu ciprofloksacina i započeti odgovarajuću terapiju. Primjena lijekova koji usporavaju crijevnu peristaltiku je kontraindicirana.

Bubrezi i mokraćni sistem

Zabilježena je kristalurija povezana s primjenom ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici koji primaju ciprofloksacin moraju uzimati veće količine tekućine te se mora izbjegavati prekomjerna lužnatost urina.

Poremećaji funkcije bubrega

Obzirom da se ciprofloksacin značajno izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega, potrebna je prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.) kako bi se izbjegle nuspojave vezane uz nakupljanje ciprofloksacina.

Jetra i žuč

Zabilježeni su slučajevi jetrene nekroze i po život opasnog zatajivanja jetre tokom primjene ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave bilo kojeg simptoma bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, svrbež, osjetljivost abdomena) liječenje treba prekinuti.

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Tokom primjene ciprofloksacina u bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije. Primjenu ciprofloksacina u tih bolesnika treba izbjegavati, osim u slučajevima

kada očekivana korist nadilazi mogući rizik liječenja. Tada bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se na vrijeme uočila pojava hemolize.

Rezistencija

Za vrijeme ili nakon liječenja ciprofloksacinom, može doći do razvoja rezistencije, sa ili bez pojave superinfekcije, s razvijenom kliničkom slikom. Rizik nastanka rezistencije je posebno povećan tokom dugotrajnog liječenja, tokom liječenja nosokomijalnih infekcija i/ili infekcija čiji su uzročnici iz roda *Staphylococcus* i *Pseudomonas*.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i stoga može doći do povećanja serumske koncentracije istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju tim enzimom (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Stoga je, u bolesnika koji istodobno uzimaju spomenute lijekove, potrebno pažljivo pratiti pojavu znakova predoziranja. Može biti potrebno i mjerenje serumske koncentracije tih lijekova (npr. teofilina) (vidjeti dio 4.5.). Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirana.

Metotreksat

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

Interakcije s pretragama

In vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog ispitivanja u uzorcima uzetim od bolesnika koji se liječe ciprofloksacinom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorohinolone, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produžavaju QT interval (npr. klasa IA i III antiaritmika, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4.).

Stvaranje kelirajućih kompleksa

Tokom istodobne oralne primjene ciprofloksacina i lijekova koji sadrže polivalentne katione ili mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimernih vezača fosfata (npr. sevelamer ili lantanov karbonat), sukralfata ili antacida, puferiranih lijekova (npr. didanozin) koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, apsorpcija ciprofloksacina je smanjena. Stoga ciprofloksacin treba primijeniti 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon primjene spomenutih lijekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na skupinu blokatora H₂-receptora.

Hrana i mliječni proizvodi

Uobičajena prehrana koja sadržava male količine kalcija ne utječe bitno na apsorpciju ciprofloksacina. Međutim, istodobna primjena mliječnih proizvoda ili pića obogaćenih mineralima (npr. mlijeko, jogurt, sok od naranče obogaćen kalcijem) može smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid interferira s renalnom sekrecijom ciprofloksacina. Istodobna primjena probenecida i ciprofloksacina dovodi do povećanja serumske koncentracije ciprofloksacina.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava apsorpciju ciprofloksacina (primijenjenog oralno) i time skraćuje vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi. Nije zabilježen učinak na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primjena ciprofloksacina i omeprazola uzrokuje blago smanjenje $C_{\max}$ i AUC ciprofloksacina.

Učinci ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne smije primjenjivati istodobno s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3.). U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima tokom istodobne primjene tizanidina i ciprofloksacina zabilježen je porast serumske koncentracije tizanidina (sedmerostruki porast $C_{\max}$, raspon: 4-21; AUC: deseterostruki porast, raspon: 6-24). Povećanje serumske koncentracije tizanidina je povezano s pojačanim hipotenzivnim i sedativnim učinkom.

Metotreksat

Renalni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran tokom istodobne primjene ciprofloksacina, što može dovesti do povećanja razine metotreksata u plazmi i povećanog rizika od toksičnih reakcija povezanih s primjenom metotreksata. Stoga se istodobna primjena ovih lijekova ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Teofilin

Istodobna primjena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog povećanja serumske koncentracije teofilina s posljedičnim nuspojavama koje rijetko mogu biti opasne po život ili sa smrtnim ishodom. Tokom istodobne primjene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju teofilina te po potrebi smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4.).

Drugi derivati ksantina

Tokom istodobne primjene s ciprofloksacinom zabilježene su i povećane serumske koncentracije kofeina i pentoksifilina (okspentifilin).

Fenitoin

Tokom istodobne primjene ciprofloksacina i fenitoina može doći do povećanja ili smanjenja serumske razine fenitoina, stoga se preporučuje praćenje razine lijeka.

Ciklosporin

Istovremena primjena s ciklosporinom dovodi do prolaznog porasta koncentracije kreatinina u serumu. Stoga je potrebno često (dva puta sedmično) kontrolirati razinu kreatinina u serumu.

Antagonisti vitamina K

Istodobna primjena ciprofloksacina s antagonistom vitamina K može povećati njegov antikoagulacijski učinak. Rizik se može promijeniti kod istodobne infekcije, s dobi i općim statusom bolesnika te je doprinos ciprofloksacina povišenju INR-a (međunarodni normalizirani omjer) teško odrediti.

INR se mora često pratiti za vrijeme i kratko vrijeme nakon istodobne primjene ciprofloksacina s antagonistom vitamina K (npr. vrafarinom, acenokumarolom, fenoprokumonom ili fluindionom).

Duloksetin

Rezultati kliničkih studija su pokazali da istovremena primjena duloksetina i jakih inhibitora CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin može dovesti do porasta vrijednosti AUC i $C_{\max}$ duloksetina. Iako se ne raspolaže kliničkim podacima o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom, slični učinci se mogu očekivati nakon istovremene primjene (vidjeti dio 4.4.).

Ropinirol

U kliničkim ispitivanjima je zabilježeno da istodobna primjena ropinirola i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima, rezultira povećanjem $C_{\max}$ i AUC ropinirola za 60% i 84%. Praćenje nuspojava povezanih s ropinirolom i prilagodba doze se preporučuju tokom i kratko nakon istodobne primjene ciprofloksacina (vidjeti dio 4.4.).

Lidokain

Istovremena primjena s ciprofloksacinom, blagim inhibitorom CYP450 1A2 izoenzima, smanjuje klirens intravenski primijenjenog lidokaina za 22% što može izazvati određene nuspojave. Iako se liječenje lidokainom dobro podnosi, nakon istodobne primjene može se pojaviti moguća interakcija s ciprofloksacinom povezana s nuspojavama.

Klozapin

Nakon istodobne primjene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tokom 7 dana, zabilježeno je povećanje serumskih koncentracija klozapina i N-desmetilklozapina za 29% i 31%. Preporučuje se klinički nadzor i odgovarajuća prilagodba doze klozapina tokom i kratko nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

Sildenafil

Nakon istovremene primjene oralne doze od 50 mg sildenafil i 500 mg ciprofloksacina u zdravih osoba, C_{max} i AUC sildenafil su porasli prosječno dvostruko. Stoga je potreban oprez pri istovremenoj primjeni sa sildenafilom uzimajući u obzir rizike i koristi.

Agomelatin

U kliničkim studijama se pokazalo da fluvoksamin, kao jaki inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina te rezultira povećanjem izloženosti agomelatinu za 60 puta. Iako se ne raspolaže kliničkim podacima o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2, slični učinci se mogu očekivati nakon istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Zolpidem

Istodobna primjena s ciprofloksacinom se ne preporučuje jer može dovesti do povećanja koncentracija zolpidema u krvi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina u trudnica ne ukazuju na povezanost ciprofloksacina s malformacijama i feto/neonatalnom toksičnošću. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih učinaka s obzirom na reproduktivnu toksičnost. U mladih životinja i životinja koje su prenatalno bile izložene ciprofloksacinu primijećeni su učinci na nezrelu hrskavicu. Stoga se ne može isključiti štetno djelovanje ciprofloksacina na zglobnu hrskavicu u djece ili fetusa (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ciprofloksacina tokom trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog rizika od oštećenja zglobne hrskavice, ciprofloksacin se ne smije davati tokom dojenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Zbog utjecaja na centralni nervni sistem sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama može biti smanjena (uticaj na brzinu reakcije).

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina i proljev.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tokom praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište navedene su prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Analiza obuhvaća podatke nakon oralne i nakon intravenske primjene ciprofloksacina.

Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Endokrini poremećaji					Sindrom neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Infekcije i infestacije		gljivične superinfekcije			
Poremećaj krvi i limfnog sistema		eozinofilija	leukopenija, anemija, neutropenija, leukocitoza, trombocitopenija, trombocitemija	hemolitička anemija, agranulocitoza, pancitopenija (opasna po život), depresija koštane srži (opasna po život)	
Poremećaji imunološkog sistema			alergijska reakcija, alergijski edem / angioedem	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok (opasan po život) (vidjeti dio 4.4.). reakcija nalik na serumsku bolest	
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	Hiperglikemija, hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)		Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji*		psihomotorička hiperaktivnost / agitacija	konfuzija i dezorijentacija, tjeskobne reakcije, nenormalni snovi, depresija (s mogućim pogoršanjem do suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.), halucinacije	psihotične reakcije (s mogućim pogoršanjem do suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.)	manija, uključujući hipomaniju
Poremećaji nervnog sistema*		glavobolja, omaglica, poremećaji spavanja, poremećaji	parestezija, dizestezija, hipoestezija, tremor, napadaji (uključujući	migrena, poremećaj koordinacije, poremećaj hoda, poremećaj	periferna neuropatija i polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)

		okusa	epileptični status, vidjeti dio 4.4.) vrtoglavica	njušnog živca, intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor mozga	
Poremećaji oka*			poremećaji vida (npr. diplopija)	poremećaj u raspoznavanju boja	
Poremećaji uha i labirinta*			tinitus, gubitak sluha / poremećaj sluha		
Srčani poremećaji**			tahikardija		ventrikularna aritmija i <i>torsades de pointes</i> (prijavljene uglavnom u bolesnika s rizičnim faktorima za produženje QT intervala, produženje QT intervala u EKG-u (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.)
Krvožilni poremećaji**			vazodilatacija, hipotenzija, sinkopa	vaskulitis	
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja			dispneja (uključujući astmatsko stanje)		
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, proljev	povraćanje, bol u probavnom traktu i trbuhu, dispepsija flatulencija	kolitis povezan s antibiotikom (vrlo rijetko sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4.)	pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		povišenje transaminaza, povišenje bilirubina	oštećenje funkcije jetre, holestatska žutica, hepatitis	nekroza jetre (vrlo rijetko s progresijom do po život opasnog zatajenja jetre) (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji kože i potkožnog		osip, pruritus, urtikarija	fotosenzibilne reakcije (vidjeti dio 4.4.)	petehije, multiformni eritem, nodozni eritem,	akutna generalizirana egzatematozna

tkiva				Stevens-Johnsonov sindrom (moguće opasan po život), toksična epidermalna nekroliza (moguće opasna po život)	pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, od eng. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		bol u mišićno-koštanom sistemu (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u prsima), artralgijska	mijalgija, artritis, povećanje mišićnog tonusa i grčenje	mišićna slabost, tendinitis, ruptura tetive (najčešće Ahilove tetive) (vidjeti dio 4.4.), pogoršanje simptoma mijastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema		oštećenje funkcije bubrega	zatajenje bubrega, hematurija, kristalurija (vidjeti dio 4.4.), tubulointersticijski nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*		astenija, vrućica	edem, znojenje (hiperhidroza)		
Pretrage		povišenje alkalne fosfataze u krvi	povišenje amilaze		povišen međunarodni normalizirani omjer (u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K)

* Vezano na primjenu hinolona i fluorohinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sistema i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgijska, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, , umor, psihijatrijski simptomi (uključujući, poremećaji spavanja, anksioznost, napade panike, depresiju i suicidalne misli), poremećaj pamćenja i koncentracije, i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim faktorima rizika (vidjeti 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 fluorohinolone (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Ranije navedena incidencija artropatije (artralgijska, artritis) se odnosi na podatke prikupljene u ispitivanjima na odraslima. U djece je učestalost pojave artropatije česta (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/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 se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Prilikom primjene doze od 12 g zabilježeni su blagi simptomi toksičnosti. Pri akutnom predoziranju sa 16 g zabilježeno je akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja su omaglica, tremor, glavobolja, umor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, osjećaj nelagode u abdomenu, poremećaj funkcije jetre i bubrega kao i kristalurija i hematurija. Zabilježena je i reverzibilna renalna toksičnost.

Osim uobičajenih mjera prve pomoći, npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje se pratiti bubrežnu funkciju, uključujući pH mokraće i aciditet, ako je potrebno, da bi se spriječila pojava kristalurije. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Samo se mala količina ciprofloksacina (<10%) može odstraniti iz organizma hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiinfektivni lijekovi za sistemska primjenu, Fluorohinoloni; ATC oznaka: J01MA02

Mehanizam djelovanja

Kao i kod drugih fluorohinolona, baktericidno djelovanje ciprofloksacina je posljedica inhibicije tipa II topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su odgovorne za replikaciju, transkripciju, popravke i rekombinaciju bakterijske DNA.

PK/PD odnos:

Učinkovitost uglavnom ovisi o odnosu između maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina za bakterijske patogene, kao i o odnosu između područja ispod krivulje (AUC) i MIC.

Mehanizam rezistencije

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može se steći postupno mutacijom u ciljnom mjestu DNA giraze i topoizomeraze IV. Stupanj ukrižene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je različit. Pojedinačne mutacije ne moraju završiti s kliničkom rezistencijom, ali višestruke mutacije općenito završavaju s kliničkom rezistencijom mnogih ili svih djelatnih tvari iz iste skupine.

Mehanizmi rezistencije, nepropusnost i/ili mehanizam crpnog otpuštanja djelatne tvari, mogu imati različit učinak na osjetljivost na fluorohinolone, što ovisi o fiziološko-kemijskim značajkama različitih aktivnih supstanci unutar skupine i srodnosti prijenosnih sistema za svaku djelatnu tvar. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su zajednički promatrani u kliničkim sojevima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike kao što su propusna membrana (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizam otpuštanja mogu utjecati na osjetljivost na ciprofloksacin. Zabilježena je rezistencija posredovana plazmidom kodirana qnr-genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Prema graničnim vrijednostima razlikuju se osjetljivi sojevi od srednje osjetljivih sojeva i konačno od rezistentnih sojeva:

Preporuke Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST)

Mikroorganizmi	Osjetljivi	Otporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus spp.</i> 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 vrijednosti koje nisu specifične za određenu vrstu mikroorganizma*	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

¹ *Staphylococcus spp.* - prijelomne tačke za ciprofloksacin se odnose na liječenje visokim dozama

*Granične vrijednosti koje nisu specifične za određenu vrstu, određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o MIK-u za pojedine vrste mikroorganizama. Njima se treba koristiti samo za one vrste mikroorganizama za koje nema specifične granične vrijednosti, a ne za one vrste za koje se ne preporučuje testiranje osjetljivosti.

Prevalencija stečene rezistencije određenih vrsta mikroorganizama može se razlikovati od jednog do drugog zemljopisnog područja i može se s vremenom mijenjati, tako da je poželjno raspolagati lokalnim podacima o rezistenciji, posebno pri liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, mora se potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je primjena lijeka barem za neke vrste infekcija upitna.

U nastavku su navedeni bakterijski rodovi prema osjetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus species* vidjeti dio 4.4.).

UOBIČAJENE OSJETLJIVE BAKTERIJSKE VRSTE

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Bacillus anthracis (1)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Aeromonas spp.
Brucella spp.
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
*Haemophilus influenzae**
Legionella spp.
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp.*
Shigella spp.*
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Anaerobni mikroorganizmi

Mobiluncus

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

BAKTERIJSKE VRSTE U KOJIH JE MOGUĆA STEČENA REZISTENCIJA

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp. *(2)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii†
Burkholderia cepacia+*
Campylobacter spp.+*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Anaerobni mikroorganizmi

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

REZISTENTNE BAKTERIJSKE VRSTE

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Actinomyces
Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi

Svi osim gore navedenih.

Ostali mikroorganizmi

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama.

+ Udio rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više EU država.

(\$): prirodno umjerena osjetljivost bez stečenog mehanizma rezistencije.

(1): provedena su ispitivanja na životinjama eksperimentalno izazvanim infekcijama inhalacijom spora *Bacillus anthracis*; pokazalo se da se primjenom antibiotika u ranoj fazi odmah nakon ekspozicije izbjegava pojava bolesti ako se liječenjem smanji broj spora u organizmu izloženom infektivnoj dozi. Preporučeno liječenje u ljudi se zasniva na *in vitro* osjetljivosti i eksperimentalnim podacima u životinja te ograničenim podacima o učinkovitosti u ljudi. Oralno liječenje ciprofloksacinom kroz 2 mjeseca u dozi od 500 mg dvaput na dan se smatra učinkovitim u prevenciji infekcije antraksom u ljudi. Preporučuje se slijediti nacionalni ili internacionalni konsenzus u liječenju antraksa.

(2): Meticilin-rezistentni *S. aureus* je često istodobno rezistentan i na fluorohinolone. Stopa rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim sojevima stafilokoka i obično je viša u nozokomijalnim izolatima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene pojedinačnih doza od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira, pretežno iz tankoga crijeva, a najveća serumska koncentracija se postiže nakon 1-2 sata.

Nakon primjene pojedinačnih doza od 100-750 mg postižu se o dozi ovisne maksimalne serumske koncentracije između 0,56 i 3,7 mg/L. Serumske koncentracije rastu proporcionalno s dozom sve do 1000 mg. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 70-80%.

Nakon primjene oralne doze od 500 mg svakih 12 sati područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) bilo je ekvivalentno onome nakon primjene intravenske infuzije 400 mg ciprofloksacina tokom 60 minuta svakih 12 sati.

Distribucija

Ciprofloksacin se u manjoj mjeri veže za proteine plazme (20-30%). U plazmi se nalazi uglavnom u neioniziranom obliku i u stanju ravnoteže ima veliki volumen raspodjele od 2-3 L/kg. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u mnogim tkivima kao što su pluća (epitelna tekućina, alveolarni makrofagi, tkivo dobiveno biopsijom), sinusi, upalne lezije (tekućina iz kožnih mjehurića) i urogenitalni sistem (urin, prostata, endometrij) gdje ukupne koncentracije premašuju one dostignute u plazmi.

Biotransformacija

Poznata su četiri metabolita ciprofloksacina koji su otkriveni u niskim koncentracijama: dezetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti pokazuju *in vitro* antimikrobnu aktivnost, ali u manjoj mjeri nego sam ciprofloksacin.

Ciprofloksacin umjereno inhibira i aktivnost CYP4501A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje nepromijenjen putem bubrega i u manjoj mjeri, putem fecesa. Poluvrijeme eliminacije u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi 4-7 sati.

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)

	Oralna primjena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

Bubrežni klirens iznosi 180-300 mL/kg/h, a ukupni klirens iznosi 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega poluvrijeme izlučivanja ciprofloksacina se produžuje i do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina je uglavnom posljedica aktivne trans-intestinalne sekrecije i metabolizma. 1% doze se izlučuje bilijarnim putem. Ciprofloksacin se nalazi u žuči u visokoj koncentraciji.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici u pedijatrijskoj skupini bolesnika su ograničeni.

Rezultati ispitivanja u djece starije od godinu dana ukazuju da C_{max} i AUC nisu ovisni o dobi. Nije primijećen zamjetan porast C_{max} i AUC nakon multiplog doziranja (10 mg/kg triput na dan).

U ispitivanju provedenom na desetero djece s teškom sepsom C_{max} je bila 6,1 mg/L (raspon 4,6-8,3 mg/L) nakon intravenske infuzije 10 mg/kg tokom jednog sata u djece mlađe od godinu dana, u usporedbi sa 7,2 mg/L (raspon 4,7-11,8 mg/L) u djece u dobi 1 do 5 godina. Vrijednosti AUC su bile 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) u spomenutim dobnim skupinama.

Ove vrijednosti se nalaze unutar raspona normalnih vrijednosti za odraslu populaciju tokom primjene terapijskih doza. Na temelju analize farmakokinetike ciprofloksacina u pedijatrijskoj populaciji s različitim infekcijama prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je oko 4-5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije u rasponu od 50-80%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Na temelju uobičajenih ispitivanja toksičnosti nakon primjene jednokratnih i višekratnih doza, karcinogenog potencijala, kao i toksičnog učinka na reprodukciju, može se reći da nema posebnih rizika kod primjene ciprofloksacina u ljudi.

Kao i kod brojnih drugih hinolona, ciprofloksacin je pokazao fototoksični učinak na životinjama kod klinički relevantnih doza. U pokusima *in vitro*, kao i na životinjama, uočen je fotomutageni, odnosno fotokarcinogeni učinak. Takav učinak je usporediv s učincima drugih inhibitora giraze.

Učinak na zglobove

Kao što je poznato kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin uzrokuje oštećenja velikih zglobova koji nose tjelesnu masu u još nezrelih životinja. Obim takvih oštećenja hrskavice varira ovisno o dobi i vrsti životinje te o dozi ciprofloksacina; oštećenja se mogu smanjiti rasterećenjem takvih zglobova. Ispitivanja u zrelih životinja (štakor, pas), nisu pružila dokaze o oštećenju hrskavice. U ispitivanju na mladim psima pasmine Beagle, ciprofloksacin je pri terapijskim dozama nakon dvije sedmice uzimanja, izazvao promjene na zglobovima koje su bile još vidljive nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza

makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uslove čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

CIFLOX 250 mg filmom obložene tablete: 10 (1x10) tableta u PVC/Al blisteru.

CIFLOX 500 mg filmom obložene tablete: 10 (2x5) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo,
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

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

CIFLOX 250 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-1913/22 od 22.06.2023.

CIFLOX 500 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-1914/22 od 22.06.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 13.03.2025.