

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Ciprinol
200 mg/100 ml
otopina za infuziju
ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

100 ml (1 bočica) otopine za infuziju sadrži 200 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin laktata.
1 ml otopine za infuziju sadrži 2 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin laktata.

Pomoćna supstanca:

- natrij: 0,1571 mmol/ml ili 3,6133 mg/ml

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina za infuziju je bistra, žućkasto-zelenkasta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

Ciprinol koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je za liječenje sljedećih infekcija (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.1). Osobitu pažnju treba obratiti na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin prije nego što se započne liječenje.

Također je potrebno imati u vidu službene smjernice za pravilnu upotrebu antibakterijskih sredstava.

Odrasli

- Infekcije donjeg respiratornog trakta koje uzrokuju gram-negativne bakterije
 - egzacerbacije hronične opstruktivne plućne bolestiKod egzacerbacije hronične opstruktivne plućne bolesti, ciprofloksacin se smije primijeniti samo ako se neprikladnom smatra primjena drugih antibakterijskih sredstava koja se obično preporučuju za liječenje ovih infekcija.
 - bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija
 - upala pluća
- Hronična gnojna upala srednjeg uha
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa osobito onog koji uzrokuju gram-negativne bakterije
- Infekcije urinarnog trakta
 - akutni pijelonefritis
 - komplicirani pijelonefritis
 - bakterijski prostatitis
- Infekcije genitalnog trakta
 - Epididimoorhitis uključujući slučajeve izazvane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - Pelvične upalne bolesti uključujući slučajeve izazvane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (npr. proljev na putovanju)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva koje uzrokuju gram-negativne bakterije
- Maligni eksterni otitis
- Infekcije kosti i zglobova
- Inhalacija uzročnika antraksa (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje)

Odobreno
ALMBIH
29.8.2023.

Ciprofloksacin se može koristiti u zbrinjavanju neutropenijskih pacijenata sa vrućicom za koju se sumnja da je izazvana sa bakterijskom infekcijom.

Djeca i adolescenti

- Bronhopulmonalne infekcije uzrokovane sa *Pseudomonas aeruginosa* kod bolesnika s cističnom fibrozom
- Komplikirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis
- Inhalacija uzročnika antraksa (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje)

Ciprofloksacin se može upotrijebiti za liječenje teških infekcija kod djece i adolescenata, kad se smatra da je potrebno.

Liječenje treba uvoditi isključivo ljekar koji ima iskustva u liječenju fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se određuje prema indikaciji, težini i mjestu infekcije, osjetljivosti uzročnika (ili više njih) na ciprofloksacin, bubrežnoj funkciji bolesnika i, kod djece i adolescenata, tjelesnoj težini.

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

Nakon intravenoznog početka liječenja, terapija se može prebaciti na oralno liječenje tabletama ako je to odredio ljekar. IV terapiju mora, što je prije moguće, slijediti oralna terapija.

U ozbiljnim slučajevima ili ako pacijent nije u stanju uzimati tablete (npr. pacijenti na enteralnoj prehrani), preporučeno je započeti terapiju s intravenoznim ciprofloksacinom dok nije moguće prebacivanje na oralnu terapiju.

Liječenje infekcija koje su izazvale različite bakterije (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) može zahtijevati veće doze ciprofloksacina i istovremeno davanje sa ostalim odgovarajućim antibakterijskim sredstvima.

Liječenje nekih infekcija (npr. pelvične upalne bolesti, intraabdominalne infekcije, infekcije kod neutropeničnih bolesnika i infekcije kostiju i zglobova) može zahtijevati istovremeno davanje odgovarajućeg antibakterijskog sredstva, ovisno o prisutnim patogenima.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (moguće uključeno početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjeg respiratornog trakta		400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa	400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	Hronična gnojna upala srednjeg uha	400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	Maligni eksterni otitis	400 mg triputa dnevno	28 dana sve do 3 mjeseca
Infekcije urinarnog trakta (vidjeti poglavlje 4.4)	Komplicirani i Akutni pijelonefritis	400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 21 dana može se nastaviti duže od 21 dan kod nekih specifičnih okolnosti (poput apscesa)
	Bakterijski prostatitis	400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	2 do 4 sedmice (akutni)

Infekcije genitalnog trakta	Epididimoorhitis i infektivne bolesti zdjelice uključujući slučajeve izazvane bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	Najmanje 14 dana
Infekcije gastrointestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana bakterijskim uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip I i empirijsko liječenje teških proljeva na putovanju	400 mg dvaput dnevno	1 dan
	Dijareja uzrokovana <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	400 mg dvaput dnevno	5 dana
	Dijareja uzrokovana s <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dvaput dnevno	3 dana
	Tifoidna groznica	400 mg dvaput dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije koje uzrokuju gram-negativne bakterije	400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekog tkiva Uzrokovane gram-negativnim bakterijama		400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	maks. 3 mjeseca
Neutropenijski pacijenti sa vrućicom za koju se sumnja da je izazvana sa bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin treba davati istovremeno sa odgovarajućim antibakterijskim sredstvom (ili više njih) u skladu sa službenim smjernicama.		400 mg dvaput dnevno do 400 mg tri puta dnevno	Liječenje treba nastaviti nakon cijelog perioda neutropenije
Profilaksa nakon inhalacije uzročnika antraksa i kurativno liječenje osoba sposobnih za liječenje oralnim putem kad je to klinički prikladno. Davanje lijeka treba početi što je prije moguće nakon suspektog ili potvrđenog izlaganja.		400 mg dvaput dnevno	60 dana nakon potvrđenog izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (moguće uključeno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno s maksimumom 400 mg po dozi.	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis	6 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno do 10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno s maksimumom od 400 mg po dozi.	10 do 21 dana
Profilaksa nakon inhalacije uzročnika antraksa i kurativno liječenje osoba sposobnih za liječenje oralnim putem	10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno do 15 mg/kg tjelesne težine s maksimumom	60 dana od potvrđenog izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>

kad je to klinički prikladno. Davanje lijeka treba početi što je prije moguće nakon suspektog ili potvrđenog izlaganja.	od 400 mg po dozi.	
Druge teške infekcije	10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno s maksimum od 400 mg po dozi.	U skladu s vrstom infekcije

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici trebaju primati doze određene prema težini infekcije i bolesnikovu klirensu kreatinina.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

Preporučene početne doze i doze održavanja za bolesnike sa oštećenom bubrežnom funkcijom:

Klirens kreatinina [ml/min/1.73m ²]	Kreatinin u serumu [μmol/l]	Oralne doze [mg]
> 60	<124	Pogledaj uobičajene doze.
30 - 60	124 - 168	200-400 mg svakih 12 h
< 30	>169	200-400 mg svakih 24 h
Bolesnici na hemodijalizi	>169	200-400 mg svakih 24 h (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	200-400 mg svakih 24 h

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre ne zahtijeva se prilagođavanje doze.

Doziranje kod djece s oštećenom bubrežnom i/ili jetrenom funkcijom još nije ispitano.

Način davanja

Prije upotrebe potrebno je vizualno provjeriti Ciprinol. Ne smije se upotrijebiti ako je zamućen.

Ciprofloksacin treba davati intravenoznom infuzijom. Trajanje infuzije za djecu iznosi 60 minuta.

Kod odraslih bolesnika, vrijeme infuzije je 60 minuta za 400 mg Ciprinol otopine za infuziju i 30 minuta za 200 mg Ciprinol otopine za infuziju. Spora infuzija u velike vene minimalizirat će bolesnikov osjećaj neugode i smanjiti rizik iritacije vene.

Infuzijska otopina može se infundirati bilo direktno ili nakon miješanja s ostalim kompatibilnim infuzijskim otopinama (pogledajte poglavlje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance, na druge kinolone ili na bilo koji pomoćni sastojak (pogledajte poglavlje 6.1).
- Istovremeno davanje ciprofloksacina i tizanidina (pogledajte poglavlje 4.5).

4.4 Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjena ciprofloksacina mora se izbjegavati kod pacijenata kod kojih je u prošlosti došlo do ozbiljnih nuspojava kad su koristili lijekove koji sadržavaju kinolone ili fluorokinolone (također pogledajte poglavlje 4.8). Liječenje tih pacijenata ciprofloksacinom treba započeti samo kod izostanka alternativne opcije liječenja i nakon pažljive procjene koristi i rizika (pogledajte i poglavlje 4.3).

Teške infekcije i miješane infekcije gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za liječenje teških infekcija i infekcija koju su možda izazvali gram-pozitivni ili anaerobni patogeni. Kod takvih infekcija ciprofloksacin se mora davati istovremeno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvima.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije genitalnog trakta

Epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti prouzročene, na fluorokinolone rezistentnom, *Neisseriom gonorrhoeae*.

Za epididimoorhitis i upalnu bolest zdjelice, ciprofloksacin treba davati istovremeno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvom (npr. cefalosporinom), osim ako se na ciprofloksacin

rezistentna *Neisseriae gonorrhoeae* može isključiti. Ako se nakon 3 dana ne postigne kliničko poboljšanje, terapiju treba ponovo razmotriti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija prema fluorokinolonima *Escherichia coli*, najčešćeg patogena koji je uključen u infekcije urinarnog trakta-razlikuje se širom EU. Prilikom propisivanja savjetuje se uzimanje u obzir lokalne prevalencije rezistencije *E. Coli* prema kinolonima.

Intraabdominalne infekcije

Podaci o djelotvornosti ciprofloksacina u liječenju poslijeoperativnih intraabdominalnih infekcija su ograničeni.

Proljev na putovanju

Kod izbora ciprofloksacina treba uzeti u obzir informacije o rezistenciji na ciprofloksacin relevantnih patogena u zemlji koju se posjećuje.

Infekcija kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba upotrebljavati u kombinaciji s ostalim antimikrobnim sredstvima, ovisno o rezultatima mikrobiološke pretrage.

Inhalacija sporama antraksa

Upotreba kod ljudi temelji se na podacima *in vitro* osjetljivosti i na eksperimentalnim podacima kod životinja, zajedno s ograničenim podacima kod ljudi. Terapeuti koji liječe trebali bi se osloniti na nacionalne i/ili internacionalne dokumente dobivene konsenzusom o liječenju antraksa.

Pedijatrijska populacija

Upotreba ciprofloksacina kod djece i adolescenata treba slijediti dostupne službene smjernice. Liječenje ciprofloksacinom treba uvoditi samo liječnik koji ima iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata.

Ciprofloksacin uzrokuje artropatiju u nosivim zglobovima nezrelih životinja. Podaci o neškodljivosti iz randomizirane, dvostruko-slijepe studije o primjeni ciprofloksacina kod djece (ciprofloksacin: n = 335, srednja dob = 6,3 godine; komparativna grupa: n = 349, srednja dob: = 6,2 godine; raspon dobi: 1 do 17 godina) pokazuju učestalost, zbog suspektne veze s lijekom, nastale artropatije (prepoznate pomoću kliničkih znakova i simptoma) 42. dana, od 7.2% i 4.6%. Učestalost artropatije zbog lijeka kod 1-godišnjeg daljnjeg davanja bila je 9,0 % i 5,7 %. Porast slučajeva artropatije zbog suspektne veze s lijekom, nakon tog vremena nije bio statistički signifikantan između grupa. Liječenje treba započeti samo nakon pažljive evaluacije odnosa dobrobit/rizik, zbog mogućih neželjenih dejstava na zglobovima i/ili okolnom tkivu (pogledajte poglavlje 4.8).

Bronhopulmonalna infekcija kod cistične fibroze

Klinički pokusi uključili su djecu i adolescente u dobi od 5 - 17 godina. Više ograničena iskustva dostupna su u liječenju djece između 1 i 5 godina.

Komplicirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

Liječenje infekcija urinarnog trakta ciprofloksacinom treba uvesti kad se ne može primijeniti drugačije liječenje, a treba biti bazirano na rezultatima mikrobiološke dokumentacije.

Klinički pokusi uključuju djecu i adolescente u dobi od 1 - 17 godina.

Druge specifične teške infekcije

Druge teške infekcije u skladu sa službenim smjernicama, ili nakon pažljive procjene odnosa dobrobit-rizik kad se ne može primijeniti drugačije liječenje, ili nakon neuspjeha uobičajene terapije te kada mikrobiološka dokumentacija može opravdati primjenu ciprofloksacina.

Upotreba ciprofloksacina za specifične teške infekcije, drukčijih nego gore spomenutih, nije evaluirana, a klinički pokusi i klinička iskustva su ograničeni. Kao posljedica iznesenog, savjetuje se oprez kad se liječe bolesnici oboljeli od tih infekcija.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije mogu se pojaviti nakon pojedinačne doze (pogledajte poglavlje 4.8) i mogu biti opasne za život. Ako se pojavi takva reakcija, davanje ciprofloksacina treba prekinuti i poduzeti adekvatne mjere liječenja.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihički i osjetilni), prijavljeni su kod bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi te prethodno prisutnim faktorima rizika. Primjenu ciprofloksacina je potrebno odmah prekinuti kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave, a bolesnicima treba savjetovati da se za savjet obrate liječniku koji im je propisao lijek.

Tendinitis i ruptura tetive

Ciprofloksacin se, općenito, ne smije upotrebljavati kod bolesnika koji u anamnezi imaju bolest tetive/poremećaj zbog liječenja kinolonima. Ipak, u veoma rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološke provjere uzročnog mikroorganizma i evaluacije ravnoteže rizik/dobrobit, ciprofloksacin se može propisati tim bolesnicima za liječenje nekih teških infekcija, osobito ako je zatajila standardna terapija ili je prisutna bakterijska rezistencija, a gdje mikrobiološki podaci mogu opravdati upotrebu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove ali i drugih), ponekad bilateralno, mogu se pojaviti unutar samo 48 sati nakon početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihova je pojava zabilježena i do nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja (pogledajte poglavlje 4.8). Rizik tendinitisa i rupture povećan je kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, bolesnika s transplantiranim solidnim organom i kod onih koji se istovremeno liječe kortikosteroidima. Zbog toga se mora izbjegavati istovremena primjena kortikosteroida.

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolna otekline, upala), liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti i razmotriti alternativnu mogućnost liječenja. Zahvaćene ud(ove) treba prikladno liječiti (npr. imobilizacijom). Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati ukoliko se pojave znakovi tendinopatije.

Bolesnici s mijastenijom gravis

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

Aneurizma aorte i disekcija aorte, i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

Epidemiološka ispitivanja izvještavaju o povećanom riziku za aneurizmu i disekciju aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom) i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8.).

Zbog toga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon uzimanja u obzir drugih opcija liječenja kod bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom aneurizme ili s urđđenom bolesti srčanih zalistaka, te kod bolesnika s dijagnozom već postojeće aneurizme i/ili disekcije aorte ili bolesti srčanih zalistaka, ili u prisutnosti drugih faktora rizika ili predisponirajućih stanja

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

Pacijentima treba savjetovati da se u slučaju nagle boli u abdomenu, prsištu ili leđima odmah obrate ljekaru u službi hitne pomoći.

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

Poremećaji vida

Ako dođe do slabljenja vida ili se pojave bilo kakvi učinci na očima, odmah se treba posavjetovati sa specijalistom za očne bolesti.

Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin uzrokuje fotosenzitivne reakcije. Bolesnicima koji uzimaju ciprofloksacin treba savjetovati da za vrijeme liječenja izbjegavaju direktno izlaganje bilo intenzivnom sunčevom svjetlu bilo UV zračenju (pogledajte poglavlje 4.8).

Napadaji

Za kinolone je poznato da induciraju napadaje ili snizuju prag podražljivosti za napadaje. Zabilježeni su slučajevi statusa epileptikusa. Ciprofloksacin treba upotrebljavati s oprezom kod bolesnika s poremećajima CNS koji mogu biti predispozicija za napadaje. Ako dođe do napadaja, davanje ciprofloksacina treba prekinuti (pogledajte poglavlje 4.8).

Periferna neuropatija

Kod bolesnika koji se liječe kinolonima ili fluorokinolonima zabilježeni su slučajevi senzorne ili sensorimotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju ili slabost. Bolesnicima koji se liječe ciprofloksacinom treba savjetovati da obavijeste svojeg liječnika prije nastavljanja liječenja ako se razviju simptomi neuropatije kao što su bol, žarenje, trnci, obamrlost ili slabost, kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (pogledajte poglavlje 4.8).

Psihičke reakcije

Psihičke reakcije mogu se pojaviti već nakon prvog davanja ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu napredovati do samoozljeđivanja. U ovakvim slučajevima davanje ciprofloksacina treba prekinuti.

Bolesti srca

Oprez je potreban prilikom uzimanja fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin, kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala kao što su npr:

- urođeno dugi QT sindrom
- istovremena primjena lijekova koji su poznati po tome da produžavaju QT interval (npr. klasa IA i III antiaritmika, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- neispravna ravnoteža elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija)
- srčana bolest (npr. srčano popuštanje, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji pacijenti i žene mogu biti više osjetljivi na lijekove koji produžuju QT interval. Zbog toga, oprez je potreban prilikom primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin, kod ovih pacijenata.

(Videti odjeljak 4.2. Stariji pacijenti, odjeljak 4.5, odjeljak 4.8, odjeljak 4.9).

Disglikemija

Kao i kod svih kinolona, prijavljeni su poremećaji šećera u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (pogledajte poglavlje 4.8), obično kod bolesnika s dijabetesom koji su istovremeno liječeni oralnim hipoglikemicima (npr. glibenklamid) ili inzulinom. Zabilježeni su slučajevi hipoglikemične kome. Kod dijabetičkih bolesnika preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi.

Gastrointestinalni sistem

Pojava jakog i perzistirajućeg proljeva tokom ili nakon liječenja (uključujući nekoliko sedmica nakon liječenja) može ukazivati na kolitis zbog antibiotika (opasan za život s mogućim fatalnim ishodom) te zahtijeva hitno liječenje (pogledajte poglavlje 4.8). U takvim slučajevima, ciprofloksacin treba odmah biti ukinut i uvedeno adekvatno liječenje. U toj situaciji, lijekovi koji sprečavaju peristaltiku su kontraindicirani.

Bubrezi i urinarni sistem

Prijavljena je kristaluriya povezana sa upotrebom ciprofloksacina (pogledajte poglavlje 4.8). Bolesnici koji primaju ciprofloksacin moraju biti dobro hidrirani, a prekomjerni alkalitet urina treba izbjegavati.

Pogoršanje renalne funkcije

S obzirom da se ciprofloksacin uglavnom izlučuje preko bubrega, prilagođavanje doze je potrebno kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega kako je opisano u odjeljku 4.2 u cilju izbjegavanja povećanja neželjenih reakcija zbog kumulacije ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

Kod ciprofloksacina su prijavljeni slučajevi jetrene nekroze i jetrenog zatajivanja opasnog za život (pogledajte poglavlje 4.8). U prisustvu bilo kojeg znaka i simptoma bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, taman urin, pruritus ili osjetljiv abdomen), liječenje treba prekinuti.

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Postoje izvještaji o hemolitičkim reakcijama kod bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze koji su liječeni ciprofloksacinom. Ciprofloksacin treba izbjegavati kod tih bolesnika, osim ako se smatra da moguća korist preteže nad mogućim rizikom. U tom slučaju, potrebno je pratiti moguću pojavu hemolize.

Rezistencija

Tokom ili kao nastavak liječenja ciprofloksacinom, bakterije koje pokazuju otpornost na ciprofloksacin mogu biti izolirane, sa ili bez klinički očite superinfekcije. Do osobitog rizika selekcije bakterija otpornih na ciprofloksacin može doći tokom izrazito dugog liječenja te kad se liječe nozokomijalne infekcije i/ili infekcije čiji su uzročnici *Staphylococcus* i *Pseudomonas* species.

Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i zato može povećati serumsku koncentraciju istovremeno danih supstancija koje se metaboliziraju tim enzimom (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin). Istovremeno davanje ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirano. Zbog toga je potrebno kod bolesnika koji uz te lijekove istovremeno uzimaju ciprofloksacin brižno promatrati kliničke znakove predoziranja, a također se može pokazati potreba za određivanjem koncentracije u serumu (npr. teofilina) (pogledajte poglavlje 4.5). Istovremena primjena ciprofloksacina i tizanida je kontraindicirana.

Metotreksat

Ne preporučuje se istovremena upotreba ciprofloksacina i metotreksata (pogledajte poglavlje 4.5).

Interakcija s testovima

In vitro djelovanje ciprofloksacina na *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog testa na uzorcima dobivenim od bolesnika koji trenutačno uzimaju ciprofloksacin.

Reakcija na mjestu injiciranja

Kod intravenoznog davanja ciprofloksacina prijavljena je lokalna intravenozna reakcija na mjestu davanja. Te reakcije su češće ako je vrijeme infuzije 30 minuta ili manje. Mogu se pojaviti kao lokalne reakcije na koži koje iščeznu ubrzo nakon završetka infuzije. Iduće intravenozno davanje nije kontraindicirano, osim ako se reakcija vratila ili pogoršala.

Važna upozorenja o pomoćnim supstancama

Koncentrat za otopinu za infuziju sadržava manje od 1 mmol (23 mg) natrija na dozu, što u biti znači "bez natrija".

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcije

Učinak drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao i drugi fluorokinoloni, se trebaju primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lijekove za koje je utvrđeno da produžavaju QT interval (npr. Klasa IA i III antiaritmika, triciklični antidepressivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti odjeljak 4.4).

Probenecid

Probenecid interferira sa bubrežnom sekrecijom ciprofloksacina. Istovremeno davanje probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Učinak ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne smije davati istovremeno sa ciprofloksacinom (pogledajte poglavlje 4.3). U kliničkom ispitivanju sa zdravim osobama došlo je do povećanja u koncentraciji tizanidina u serumu (povećanje C_{max} : 7 puta, raspon: 4 do 21 puta; povećanje AUC: 10 puta, raspon: 6 do 24 puta) kad se daje istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećana serumska koncentracija tizanidina povezana je s naglašenim hipotenzivnim i sedativnim učinkom.

Metotreksat

Bubrežni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istovremenom administracijom ciprofloksacina, potencijalno vodi do povećanog nivoa metotreksata i povećanog rizika toksičnih reakcija zbog metotreksata. Istovremena upotreba se ne preporučuje (pogledajte poglavlje 4.4)

Teofilin

Istovremeno davanje ciprofloksacina i teofilina može uzrokovati nepoželjni porast koncentracije teofilina u serumu. Zbog toga može doći do teofilinom induciranih nuspojava, koje rijetko mogu biti opasne za život ili fatalne. Tokom kombiniranog liječenja potrebno je provjeravati koncentraciju teofilina i, ako je potrebno, reducirati dozu teofilina (pogledajte poglavlje 4.4).

Ostali derivati ksantina

Postoje izvještaji da istovremeno davanje ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina) povećava serumsku koncentraciju tih derivata ksantina.

Fenitoin

Budući da simultano davanje ciprofloksacina i fenitoina može rezultirati povećanim ili smanjenim serumskim nivoom fenitoina, preporučuje se praćenja njegova nivoa.

Ciklosporin

Prolazno povećanje koncentracije serumskog kreatinina je bilo zabilježeno prilikom istovremene primjene ciprofloksacina i ciklosporina. Zbog toga, često (dva puta sedmično) je kod ovih pacijenata potrebno kontrolisati koncentracije serumskog kreatinina.

Antagonisti vitamina K

Simultano davanje ciprofloksacina i varfarina može povećati njegov antikoagulantni učinak. Rizik može varirati ovisno o osnovnoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika, tako da je doprinos fluorokinolona povećanju INR (international normalised ratio) teško odrediti. Preporučuje se često praćenje INR tokom i nakon istovremenog davanja ciprofloksacina i oralnog antikoagulacijskog sredstva (npr. varfarinom, acenokumarolom, fenprokumonom ili fluindionom).

Duloksetin

U kliničkim studijama, bilo je zabilježeno da istovremena primjena duloksetina sa jakim inhibitorima CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin, može rezultirati povećanje AUC i C_{max} duloksetina. Iako nema dostupnih kliničkih podataka o mogućoj interakciji sa ciprofloksacinom, slični efekti se mogu očekivati kod zajedničke primjene (vidjeti odjeljak 4.4).

Ropinirol

U kliničkom ispitivanju se pokazalo da istovremena upotreba ropinirola i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima, dovodi do povećanja C_{max} ropinirola za 60 % i AUC ropinirola za 84 %. Preporučuje se praćenje neželjenih dejstava vezanih uz ropinirol i određivanje odgovarajuće doze tokom i kratko vrijeme nakon istovremenog davanja ciprofloksacina (pogledajte poglavlje 4.4).

Lidokain

Kod zdravih dobrovoljaca je zabilježeno da istovremena primjena lidokaina sa ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2 izoenzima, smanjuje klirens intravenoznog lidokaina za 22%. Iako se tretman sa lidokainom dobro podnosi, moguća interakcija sa ciprofloksacinom koja je povezana sa neželjenim reakcijama se može pojaviti nakon istovremene primjene.

Klozapin

Nakon istovremenog davanja 250 mg ciprofloksacina i klozapina tokom 7 dana, serumska koncentracija klozapina povećala se za 29 %, a N-desmetilklozapina 31 %. Savjetuje se kliničko praćenje i odgovarajuće prilagođavanje doze klozapina tokom i kratko vrijeme nakon istovremenog davanja s ciprofloksacinom (pogledajte poglavlje 4.4).

Sildenafil

C_{max} i AUC sildenafil je bila povećana ca. dva puta kod zdravih ispitanika nakon primjene oralne doze od 50 mg zajedno sa 500 mg ciprofloksacina. Zbog toga, potreban je oprez prilikom propisivanja ciprofloksacina istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir odnos rizika i benefita.

Agomelatin

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

Zolpidem

Istovremena primjena s ciprofloksacinom može povisiti plazmatske koncentracije zolpidema, stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje.

4.6 Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Podaci koji se odnose na primjenu ciprofloksacina kod trudnih žena govore da ne postoji toksičnost ciprofloksacina sa malformacijskim ili fetalnim i neonatalnim učincima. Studije na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke reproduktivne toksičnosti. Budući da je kod mladih i nerođenih životinja izloženih kinolonima primijećen učinak na nezrelu hrskavicu, ne može se isključiti da lijek može prouzročiti oštećenja zglobne hrskavice u ljudskom nezrelom organizmu/fetusu (pogledajte poglavlje 5.3).

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati upotrebu ciprofloksacina tokom trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućeg oštećenja zglobova, ciprofloksacin se ne smije upotrebljavati tokom dojenja.

4.6 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

☐ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Zbog svojih neuroloških učinaka, ciprofloksacin može uticati na vrijeme potrebno za reakciju. Zbog toga može biti smanjena sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su mučnina, proljev, povraćanje, prolazno povišenje razina transaminaza, osip te lokalne reakcije na mjestu primjene.

Neželjena dejstva izvedena iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja ciprofloksacina (oralno, intravenozno i sekvencijalno liječenje) razvrstane u kategorije prema učestalosti, navedene su niže. Analize učestalosti uzele su u obzir podatke nakon oralnog i nakon intravenoznog davanja ciprofloksacina.

Podjela po organskim sistemima	Česta ≥ 1/100 do < 1/10	Manje česta ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rijetka ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Veoma rijetka < 1/10 000	Učestalost nepoznata (ne može se odrediti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Superinfekcija gljivicama			
Bolesti krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Thrombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (opasna za život) Depresija koštane srži (opasna za život)	
Bolesti			Alergijska	Anafilaktička	

imunološkog sistema			reakcija Alergijski edem / angioedem	reakcija Anafilaktički šok (opasan za život) (pogledajte poglavlje 4.4) Reakcija slična serumskoj bolesti	
Endokrini poremećaji					Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Bolesti metabolizma i prehrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (vidjeti odjeljak 4.4)		Hipoglikemijska koma (pogledajte poglavlje 4.4)
Psihijatrijske bolesti*		Psihomotorna hiperaktivnost / agitacija	Konfuzija i dezorijentacija Anksiozne reakcije Nenormalni snovi Depresija (potencijalno kulminirajuće do suicidnih ideja/misli ili pokušaja suicida i izvršenja suicida (pogledajte poglavlje 4.4) Halucinacije	Psihotične reakcije (potencijalno kulminirajuće do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida i izvršenja suicida (pogledajte poglavlje 4.4)	Manija, uključujući hipomaniju
Bolesti nervnog sistema*		Glavobolja Omaglica Poremećaji spavanja Poremećaji kušanja	Parestezija i Dizestezija Hipoestezija Tremor Napadaji (pogledajte poglavlje 4.4) Vrtoglavica	Migrena Poremećaji koordinacije Poremećaji hoda Poremećaji olfaktornih živaca Intrakranijalna Hipertenzija i idiopatska intrakranijalna hipertenzija	Periferna neuropatija (pogledajte poglavlje 4.4)
Bolesti oka*			Poremećaji vida (npr. diplopija)	Poremećaj prepoznavanja boja	
Bolesti uha i labirinta*			Tinitus Gubitak sluha / Oštećeni sluh		
Bolesti srca**			Tahikardija		Ventrikularna aritmija Produženi QT-

					interval, Torsades de pointes (javlja se kod pacijenata sa riziko faktorima za produženje QT intervala) (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.9)
Vaskularne bolesti**			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Respiratorne, torakalne i medijastinalne bolesti			Dispneja (uključujući astmatično stanje)		
Gastrointestinalne bolesti	Mučnina Proljevi	Povraćanje Gastrointestinalni i abdominalni bolovi Dispepsija Flatulencija	kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis (vrlo rijetko s mogućim smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4)	Pankreatitis	
Hepatobilijarne bolesti		Povećanje u transaminazama Povećani bilirubin	Oštećenje funkcije jetre Holestatski ikterus Hepatitis	Nekroza jetre (veoma rijetko napreduje do jetrenog zatajivanja opasnog za život) (pogledajte poglavlje 4.4)	
Bolesti kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus Urtikarija	Fotosenzitivne reakcije (pogledajte poglavlje 4.4)	Petehije Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnsonov sindrom (potencijalno opasan za život) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna za život)	Akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)
Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*		Mišićno-koštana bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u	Mijalgija Artritis Povećana mišićna napetost i grčenje	Mišićna slabost Tendinitis Ruptura tetive	

		leđima, bol u prsima) Artralgija		(dominantno Ahilove tetive) (pogledajte odjeljak 4.4) Egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (pogledajte odjeljak 4.4)	
Bolesti bubrega i urinarnog trakta		Oštećenje bubrežne funkcije	Zatajivanje bubrega Hematurija Kristalurija (pogledajte odjeljak 4.4) Tubulointersticijski nefritis		
Opšti poremećaji i uslovi na mjestu davanja*	Reakcija na mjestu uboda injekcije ili infuzije (samo za iv primjenu)	Astenija Vrućica	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Istraživanja		Povećanje alkalne fosfataze u krvi	Povećana amilaza		Internacionalni omjer normalizacije (kod pacijenata tretiranih sa Vitaminom K)

*Povezano s primjenom kinolona i fluorokinolona vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi produljenih (traju nekoliko mjeseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite, ponekad višestruke klase organskih sustava i osjetila (uključujući reakcije kao što su tendonitis, ruptura tetive, artralgija, bol u ekstremitetima, poremećaj kretanja, neuropatije povezane s parastezijom, depresija, umor, oslabljeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa, u nekim slučajevima neovisno o već prisutnim rizičnim faktorima (pogledajte poglavlje 4.4).

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

Sljedeće neželjene reakcije imaju veću učestalost u podgrupi pacijenata koji primaju intravenoznu ili prelaznu (intravenoznu do oralnu) terapiju:

Česta	povraćanje, prolazno povećanje transaminaza, osip
Manje često	trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentacija, halucinacije, parastezija i disastezija, napadi, vrtoglavica, poremećaji vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prolazno jetreno zatajenje, holestatska žutica, renalno zatajenje, edemi
Rijetka	Pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotičke reakcije, migrena, poremećaji olfaktornog nerva, pogoršanje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, patehije, Tendon ruptura

Pedijatrijski bolesnici

Incidencija artropatije, spomenuta gore, odnosi se na podatke skupljene tokom ispitivanja na odraslima. Kod djece je prijavljeno da se artropatija pojavljuje češće (pogledajte odjeljak 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

4.9 Predoziranje

Postoji izvještaj da je predoziranje od 12 g uzrokovalo blage simptome toksičnosti. Također postoji izvještaj da je akutno predoziranje od 16 g prouzročilo akutno bubrežno zatajivanje.

Simptome prevelike doze čine omaglica, tremor, glavobolja, umor, napadaji, halucinacije, smušenost, abdominalne tegobe, oštećenja bubrežne i jetrene funkcije, a uz to kristalurija i hematurija. Prijavljena je reverzibilna bubrežna toksičnost.

Pored rutinskih mjera hitne pomoći, npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije, uključujući pH i aciditet urina ako je potrebno, kako bi se spriječila kristalurija. Bolesnika treba dobro hidrirati. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Samo mala količina ciprofloksacina (<10%) izlučuje se hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

U slučajevima predoziranja, simptomatski tretman treba se implementirati. EKG praćenje treba biti poduzeto, zbog mogućnosti produženja QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: fluorokinoloni, ATC šifra: J01MA02.

Mehanizam djelovanja:

Kao kod fluorokinolonskih antibakterijskih sredstava, baktericidno djelovanje ciprofloksacina rezultat je inhibicije topoizomerase tipa II (DNA-giraza) i topoizomerase IV, koje su odgovorne za DNA replikaciju, transkripciju, obnovu i rekombinaciju.

Farmakokinetički/farmakodinamički omjer:

Djelotvornost uglavnom ovisi o maksimumu koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina za bakterijske patogene i odnosa između površine ispod krivulje (AUC) i MIC.

Mehanizam rezistencije:

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može nastati stupnjevitim procesom mutacija ciljnih mjesta DNA-giraze i topoizomerase IV. Stepene unakrsne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorokinolona je kao rezultat različit. Pojedina mutacija ne može dovesti do kliničke rezistencije ali višestruka mutacija općenito dovodi do kliničke rezistencije mnogih ili svih aktivnih supstanci unutar razreda.

Nepropusnost i/ili mehanizam efluks pumpe rezistencije na aktivnu supstancu mogu imati razne učinke na osjetljivost na fluorokinolone. Ona ovisi o fizičko-hemijskim osobinama različitih aktivnih supstanci unutar razreda i afinitetu transportnih sistema za pojedinu aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije većinom su primijećeni kod kliničkih izolata.

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što je probijanje barijera (često kod *Pseudomonasa aeruginosa*) i mehanizam efluksa mogu mijenjati osjetljivost na ciprofloksacin. Postoje izvještaji da su plazmidi koji uzrokuju rezistenciju enkodirani qnr-genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Kritične tačke odvajaju osjetljive sojeve od sojeva sa srednjom osjetljivošću i kasnije od otpornih sojeva:

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osjetljivi (Susceptible)	Otporni (Resistant)
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0.25 \text{ mg/l}$	$R > 0.5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0.06 \text{ mg/l}$	$R > 0.06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/l}$	$R > 0.5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</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	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,05 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Kritične tačke neovisne o vrsti *	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus spp.* - kritična tačka za ciprofloksacin, povezana uz liječenje visokom dozom.

* Kritične tačke neovisne o vrsti određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o MIC distribuciji pojedine vrste. One su primjenjive samo za vrste za koje ne postoji kritična tačka specifična za vrstu te nisu za one vrste gdje se ne preporučuje testiranje osjetljivosti.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati prema geografskom području i s vremenom, pa je zbog toga poželjna lokalna informacija o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, trebalo bi potražiti savjet eksperta kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist antibiotika u najmanje nekoliko tipova infekcija.

Važni mikroorganizmi svrstani u grupe prema osjetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus* species pogledajte odjeljak 4.4)

VEĆINA OSJETLJIVIH VRSTA
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
Anaerobni mikroorganizmi <i>Mobiluncus</i>
Drugi mikroorganizmi <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE ZA KOJE STEČENA REZISTENCIJA MOŽE BITI PROBLEM

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. * (2)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
Anaerobni mikroorganizmi <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
INHERENTNO REZISTENTNI ORGANIZMI
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobni mikroorganizmi <i>Isključeni kao gore navedeni</i>
Drugi mikroorganizmi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinička djelotvornost dokazana je za osjetljive izolate kod odobrenih kliničkih indikacija + Stupanj rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU (\$): Prirodna srednja osjetljivost u odsutnosti stečenog mehanizma rezistencije (1): Studije su provedene na eksperimentalnim infekcijama izazvanim inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> kod životinja; ove studije su pokazale da se antibioticima kojima se krene brzo nakon izlaganja izbjegava pojava bolesti ako se liječi do smanjivanja broja spora u organizmu ispod infektivne doze. Preporučena upotreba kod ljudi temelji se prvenstveno na <i>in vitro</i> osjetljivosti i na animalnim eksperimentalnim podacima zajedno s ograničenim podacima za ljude. Dvomjesečno liječenje odraslih oralnim ciprofloksacinom u dozi od 500 mg dva puta na dan, smatra se djelotvornim u prevenciji infekcije sporama antraksa kod ljudi. Ljekar koji provodi liječenje trebao bi se osloniti na nacionalne i/ili internacionalne dokumente donijete konsenzusom, a koji se odnose na liječenje antraksa. (2): Na meticilin rezistentan <i>S. aureus</i> veoma često pokazuje istovremenu rezistenciju na fluorokinolone. Stepen rezistencije na meticilin je oko 20 to 50% za sve vrste stafilokoka i obično je viši kod nozokomijalnih izolata.

5.2 Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Nakon intravenozne infuzije ciprofloksacina, srednji maksimumi koncentracija u serumu dostignuti su na kraju infuzije. Farmakokinetike ciprofloksacina linearne su iznad doza u rasponu do 400 mg, davano intravenozno.

Komparacija farmakokinetičkih parametara kod sheme doziranja dva puta na dan i tri puta na dan intravenozno, nije pokazala prisutnost akumulacije ciprofloksacina i njegovih parametara.

Intravenozna infuzija od 200 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta i oralno davanje 250 mg ciprofloksacina, oboje davano svakih 12 sati, dali su ekvivalentnu površinu ispod krivulje koncentracija u serumu i vrijeme (AUC).

Intravenozna infuzija 400 mg ciprofloksacina svakih 12 sati bila je bioekvivalentna oralnoj dozi od 500 mg svakih 12 sati s obzirom na AUC.

Intravenozna doza od 400 mg davana preko 60 minuta svakih 12 sati, rezultirala je sličnom C_{max} kao ona koja je zabilježena oralnom dozom od 750 mg.

Infuzija od 400 mg ciprofloksacina u trajanju od 60 minuta svakih 8 sati, ekvivalentna je s obzirom na AUC, dozi od 750 mg davanoj oralno svakih 12 sati.

Distribucija

Vežanje ciprofloksacina na proteine je malo (20 - 30 %). Ciprofloksacin je prisutan u plazmi više u neioniziranom obliku i pokazuje veliki volumen distribucije, od 2 - 3 L/kg tjelesne težine, u stanju ravnoteže. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelna tekućina, alveolarni makrofazi, tkivo za biopsiju), sinusi, upaljene lezije (tekućina iz prištića izazvanog španjoskom muhom) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrij), gdje ukupne koncentracije premašuju postignute koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Postoje izvještaji o niskim koncentracijama četiriju metabolita, koji su identificirani kao: desetilenciprofloksacin (M_1), sulfociprofloksacin (M_2), oksociprofloksacin (M_3) i formilciprofloksacin (M_4). Metaboliti pokazuju *in vitro* antimikrobnu aktivnost, ali u manjoj mjeri nego izvorni spoj.

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

Eliminacija

Ciprofloksacin se obilno izlučuje preko bubrega i u manjoj količini stolicom.

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)		
	Oralno davanje	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Metaboliti (M_1 - M_4)	9,5	2,6

Bubrežni klirens je između 180 - 300 mL/kg/h, a ukupni tjelesni klirens je između 480 - 600 mL/kg/h. Ciprofloksacin je podvrgnut i glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Teže oštećena bubrežna funkcija vodi do povećanog poluvremena ciprofloksacina sve do 12 h.

Ne-bubrežni klirens ciprofloksacina vrši se uglavnom aktivnom trans-intestinalnom sekrecijom i metabolizmom. Putem žuči izlučuje se 1 % doze. Ciprofloksacin se nalazi u žuči u visokoj koncentraciji.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U ispitivanju na djeci, C_{max} i AUC nisu bile ovisne o dobi (u dobi iznad jedne godine). Nije primijećeno zamjetno povećanje C_{max} i AUC kod višekratnog doziranja (10 mg/kg tri puta na dan).

Kod 10 djece sa teškom sepsom, C_{max} bila je 6,1 mg/l (raspon 4,6 - 8,3 mg/l) nakon intravenozne infuzije 10 mg/kg kod djece mlađe od 1 godine, u usporedbi s 7,2 mg/l (raspon 4,7-11,8 mg/l) kod djece u dobi između 1 i 5 godina. AUC vrijednosti bile su 17,4 mg*h/L (raspon 11,8-32,0 mg*h/l) i 16,5 mg*h/l (raspon 11,0-23,8 mg*h/l) u spomenutim dobnim grupama.

Ove vrijednosti kretale su u rasponu onih za odrasle u terapijskim dozama. Temeljeno na farmakokinetičkim analizama kod pedijatrijskih bolesnika s različitim infekcijama, predviđeno srednje poluvrijeme kod djece je približno 4 - 5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije u rasponu od 50 do 80 %.

5.3 Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima toksičnosti jednokratne doze, toksičnosti ponovljene doze, karcinogenog potencijala ili toksičnosti na reprodukciju ne pokazuju poseban rizik za ljude.

Kao brojni ostali kinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja uz klinički relevantan nivo izlaganja. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slabi fotomutageni ili fotokarcinogeni učinak ciprofloksacina *in vitro* i u pokusima na životinjama. Ovaj učinak bio je usporediv sa učincima drugih giraza inhibitora.

Tolerancija zglobova

Kao što postoje izvještaji za druge giraza inhibitore, ciprofloksacin oštećuje velike, nosive zglobove kod nezrelih životinja. Obim oštećenja hrskavice ovisi o dobi i vrsti životinje te o dozi; oštećenje se može smanjiti tako da se zglobovi odterete. Ispitivanja na zrelim životinjama (štakor, pas) nisu pokazala postojanje lezija hrskavice. U ispitivanju na mladim psima pasmine beagle, ciprofloksacin je uzrokovao ozbiljne promjene zglobova kod terapijske doze nakon dva tjedna liječenja, koje su bile vidljive još nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih suspatanci

natrijev laktat
natrijev hlorid
hloridna kiselina
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s onima koji su spomenuti u odjeljku 6.6. Infuzijska otopina se uvijek mora davati odvojeno, osim kada je ustanovljena kompatibilnost s drugim otopinama/lijekovima. Vizualni znakovi inkompatibilnosti su npr. taloženje, zamućenje i diskoloracija. Do inkompatibilnosti dolazi sa svim infuzijskim otopinama/lijekovima koji su fizikalno ili kemijski nestabilni kod pH otopine (npr. penicilini, otopine heparina), a osobito u kombinaciji s otopinama koje su podešene na alkalni pH (pH otopine ciprofloksacina: 3,9 - 4,5).

6.3. Rok trajanja

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Otopinu treba čuvati na temperaturi nižoj od 30 °C te zaštititi od svjetla i smrzavanja.

Ciprinol otopina za infuziju daje se iv. putem kao kratkotrajna infuzija kroz razdoblje od 60 minuta.

Otopinu pripremati neposredno prije davanja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (kontejnera)

100 ml otopine za infuziju (200 mg/100 ml) u bočici od stakla I. hidrolitičke skupine s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim poklopcem.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Kada se infuzijska otopina ciprofloksacina miješa s kompatibilnom infuzijskom otopinom, ta otopina se zbog mikrobioloških razloga i osjetljivosti na svjetlo mora dati ubrzo nakon miješanja. Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BIH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Δ Ciprinol, 2 mg/ml (200 mg/100 ml), 1 bočica od 100 ml otopine za infuziju: 04-07.3-2-1070/23 od 29.08.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

29.08.2023.