

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CIPROFLOKSACIN JGL 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Ciprofloksacin JGL 500 mg filmom obložena tableta sadrži 500 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacinklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Ciprofloksacin JGL 500 mg filmom obložena tableta sadrži 0,003 mg azo bojila Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ciprofloksacin JGL 500 mg filmom obložene tablete su zelene, bikonveksne filmom obložene tablete duguljastog oblika, s urezom na jednoj strani, dimenzija 17x8 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ciprofloksacin JGL tablete su indicirane za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dio 4.4 i 5.1). Prije započinjanja terapije, treba obratiti posebnu pozornost na dostupne informacije o otpornosti na ciprofloksacin.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

Odrasli

- Infekcije donjeg dišnog sustava uzrokovane gram-negativnim bakterijama
 - egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolestiCiprofloksacin JGL se za egzacerbaciju kronične opstruktivne plućne bolesti smije primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
 - bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili bronhiektazija
 - upala pluća
- Kronična gnojna upala srednjeg uha
- Akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa, osobito ako su uzrok gram-negativne

bakterije

- Infekcije mokraćnog sustava
 - nekomplikirani akutni cistitisCiprofloksacin JGL se za nekomplikirani akutni cistitis smije primijeniti samo kada se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
 - akutni pijelonefritis
 - komplicirane infekcije mokraćnog sustava
 - bakterijski prostatitis
- Infekcije spolnog sustava
 - gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orhitis uključujući i infekcije uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - upalna bolest zdjelice uključujući i infekcije uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije probavnog sustava (npr. putnička dijareja)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane gram-negativnim bakterijama
- Maligna upala vanjskog uha (*maligni otitis externa*)
- Infekcije kostiju i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Neisseria meningitidis*
- Inhalacijski antraks (postekspozicijska profilaksa i liječenje)

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

Djeca i adolescenti

- Bronhopulmonarne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom
- Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis
- Inhalacijski antraks (postekspozicijska profilaksa i liječenje)

Ukoliko se smatra potrebnim, ciprofloksacin se također može koristiti i u liječenju teških infekcija u djece i adolescenata.

Liječenje može započeti jedino liječnik sa iskustvom u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

Liječenje infekcija uzrokovanih određenim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) može zahtijevati primjenu većih doza ciprofloksacina i istodobnu primjenu s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

Liječenje nekih infekcija (npr. upalna bolest zdjelice, intraabdominalne infekcije, infekcije kod bolesnika s neutropenijom te infekcije kostiju i zglobova) može, ovisno o uzročniku, zahtijevati istodobnu primjenu s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (potencijalno uključujući početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjeg dišnog sustava		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjeg dišnog sustava	Akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Kronična gnojna upala srednjeg uha	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Maligna upala vanjskog uha	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4)	Nekomplicirani akutni cistitis	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana
	Komplicirani cistitis, akutni nekomplicirani pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Komplicirani pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 10 dana, u nekim određenim okolnostima (kao što je apsces) može se nastaviti i dulje od 21 dan
	Bakterijski prostatitis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	2 do 4 tjedna (akutni) te 4 do 6 tjedana (kronični)
Infekcije spolnog sustava	Gonokokni uretritis i cervicitis	500 mg u jednokratnoj dozi	1 dan (jedna doza)
	Epididimo-orhitis i upalne bolesti zdjelice	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 14 dana
	Proljevanje uzrokovano bakterijama, uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella</i>	500 mg dva puta dnevno	1 dan

Infekcije probavnog sustava i intraabdominalne infekcije	<i>dysenteriae</i> tip 1, te empirijsko liječenje težih slučajeva putničke dijareje		
	Proljev uzrokovan bakterijom <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	Proljev uzrokovan bakterijom <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	Trbušni tifus	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije uzrokovane gram-negativnim bakterijama	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana	
Infekcije kostiju i zglobova	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno		maksimalno 3 mjeseca
Bolesnici s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin treba primijeniti istodobno s odgovarajućim antibakterijskim lijekom/lijekovima, u skladu sa službenim smjernicama.	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno		Terapiju treba provoditi tijekom čitavog perioda trajanja neutropenije.
Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg u jednokratnoj dozi		1 dan (jedna doza)
Inhalacijski antraks – postekspozicijska profilaksa i kurativno liječenje u osoba koje mogu primiti terapiju oralnim putem, kada je to klinički prikladno. Primjenu lijeka treba započeti što prije nakon sumnje ili potvrđene ekspozicije.	500 mg dva puta dnevno		60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (potencijalno uključujući početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do 20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	10 do 21 dan
Inhalacijski antraks - postekspozicijska profilaksa i kurativno liječenje u osoba koje mogu primati terapiju oralnim putem, kada je to klinički prikladno. Primjenu lijeka treba započeti što prije nakon sumnje ili potvrđene ekspozicije.	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do 15 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno s maksimalnom pojedinačnom dozom od 500 mg.	60 dana od potvrde ekspozicije bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	Ovisno o vrsti infekcije

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika treba primijeniti dozu odabranu na temelju težine infekcije i klirensa kreatinina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Preporučene početne doze i doze održavanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega:

Klirens kreatinina [mL/min/1.73 m²]	Kreatinin u serumu [μmol/L]	Oralna doza [mg]
> 60	< 124	Vidjeti uobičajeno doziranje.
30 - 60	124 do 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 oštećenom funkcijom jetre, nije potrebna prilagodba doze.

Doziranje u djece s oštećenom bubrežnom i/ili jetrenom funkcijom nije ispitivano.

Način primjene

Tablete treba bez žvakanja progutati s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obrocima. Ako se tableta uzima na prazan želudac, djelatna tvar se brže apsorbira. Ciprofloksacin tablete ne smiju se uzimati zajedno s mliječnim proizvodima (npr. mlijeko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od naranče obogaćen kalcijem) (vidjeti dio 4.5).

U teškim slučajevima ili ako bolesnik ne može uzimati tablete (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani), preporučuje se početi liječenje intravenskim ciprofloksacinom dok ne postane moguć prelazak na oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge kinolone ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolone ili fluorokinolone (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).

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

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za liječenje teških infekcija i infekcija moguće uzrokovanih gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. U slučaju takvih infekcija, ciprofloksacin se mora primijeniti istodobno s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije spolnog sustava

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti uzrokovane izolatima bakterije *Neisseria gonorrhoeae* otpornima na fluorokinolone. Stoga ciprofloksacin treba primijeniti za liječenje gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ako se može isključiti *Neisseria gonorrhoeae* otporna na ciprofloksacin.

Za liječenje epididimo-orhitisa i upalne bolesti zdjelice, empirijska primjena ciprofloksacina može doći u obzir samo u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. cefalosporin), osim ako se može isključiti *Neisseria gonorrhoeae* otporna na ciprofloksacin. Ukoliko se nakon 3 dana liječenja ne postigne kliničko poboljšanje, liječenje treba preispitati.

Infekcije mokraćnog sustava

Rezistencija *Escherichia coli* – najčešćeg uzročnika infekcija mokraćnog sustava – na fluorokinolone razlikuje se unutar Europske Unije. Propisivačima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije *Escherichia coli* na flurokinolone.

Očekuje se da je jednokratna (jedna) doza ciprofloksacina, koja se može primijeniti kod nekompliciranog cistitisa u žena u premenopauzi, povezana s manjom djelotvornošću, nego dulje trajanje liječenja. Ovo sve više treba uzeti u obzir budući da se povećava stupanj rezistencije *Escherichia coli* na kinolone.

Intraabdominalne infekcije

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

Putnička dijareja

Pri izboru ciprofloksacina treba uzeti u obzir informaciju o otpornosti na ciprofloksacin kod važnih patogena u državama koje je bolesnik posjetio.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba primijeniti u kombinaciji s ostalim antimikrobnim lijekovima, ovisno o rezultatima mikrobiološke analize.

Inhalacijski antraks

Primjena u ljudi temelji se na podacima o *in-vitro* osjetljivosti te na eksperimentalnim podacima kod životinja zajedno s ograničenim podacima u ljudi. Nadležan liječnik treba uzeti u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina u djece i adolescenata treba slijediti dostupne službene smjernice. Liječenje ciprofloksacinom smiju započeti jedino liječnici koji imaju iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija u djece i adolescenata.

Pokazalo se da ciprofloksacin uzrokuje artropatiju nosivih zglobova u nezrelim životinja. Podaci o sigurnosti iz randomiziranog dvostruko slijepog ispitivanja o primjeni ciprofloksacina u djece (ciprofloksacin: n = 335, srednja dob = 6.3 godine; kontrola: n = 349, srednja dob = 6.2 godine, raspon godina = 1 do 17 godina) otkrili su incidenciju artropatije moguće povezane s lijekom (prepoznate na temelju kliničkih znakova i simptoma povezanih sa zglobovima) do dana +42 od početka liječenja od 7.2% i 4.6%. Incidencija artropatije moguće povezane s lijekom nakon jednogodišnjeg praćenja je bila 9.0% i 5.7%. Porast učestalosti artropatije moguće povezane s lijekom tijekom vremena nije bio statistički značajan između grupa. S liječenjem se smije započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, zbog mogućih nuspojava povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivom (vidjeti dio 4.8).

Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi

Klinička ispitivanja su uključivala djecu i adolescente u dobi između 5 i 17 godina. Iskustvo u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina je ograničeno.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis

Liječenje infekcija mokraćnog sustava ciprofloksacinom može doći u obzir ako se ne može primijeniti drugo liječenje te treba biti bazirano na rezultatima mikrobiološke analize.

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

Ostale specifične teške infekcije

Druge teške infekcije u skladu sa službenim smjernicama ili nakon pažljive procjene koristi i rizika kada se ne može primijeniti drugo liječenje ili nakon neuspjelog standardnog liječenja te kada mikrobiološka analiza opravdava primjenu ciprofloksacina.

Primjena ciprofloksacina u liječenju ostalih specifičnih teških infekcija, osim gore navedenih, nije istraživana u kliničkim ispitivanjima te je kliničko iskustvo ograničeno. Posljedično, preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s ovim infekcijama.

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 sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima 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.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se pojaviti nakon jedne doze (vidjeti dio 4.8) te mogu biti opasne po život. Ukoliko se pojavi takva reakcija, potrebno je prekinuti liječenje ciprofloksacinom te primijeniti odgovarajuće liječenje.

Mišićno-koštani sustav

Ciprofloksacin se općenito ne bi trebao koristiti u bolesnika koji u anamnezi imaju poremećaj/bolest tetiva povezan liječenjem kinolonima. Unatoč tome, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološke dokazane osjetljivosti uzročnika te ocjene koristi i rizika, ciprofloksacin se može propisati i ovim bolesnicima za liječenje određenih teških infekcija, osobito u slučaju neuspjeha standardne terapije ili bakterijske otpornosti, gdje mikrobiološki nalaz opravdava primjenu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja. Rizik od tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno 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.

Mijastenija gravis

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

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, 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).

Stoga se fluorokinoloni 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 obiteljskoj 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-Danlosova sindrom, Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis, ili dodatno
- za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov 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 palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Poremećaji vida

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

Fotoosjetljivost

Pokazalo se da ciprofloksacin uzrokuje reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnike koji uzimaju ciprofloksacin treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izravnu izloženost jakom suncu ili UV zračenju (vidjeti dio 4.8).

Središnji živčani sustav

Poznato je da ciprofloksacin kao i drugi kinoloni može izazvati epileptičke napadaje ili sniziti prag nastanka napadaja. Prijavljeni su slučajevi *status epilepticus*-a. Ciprofloksacin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa poremećajima središnjeg živčanog sustava koji mogu biti predisponirani za epileptičke napadaje. Ukoliko se pojave napadaji, liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti (vidjeti dio 4.8). Nakon primjene ciprofloksacina mogu se pojaviti psihijatrijske reakcije, ponekad već nakon prve primjene lijeka. U rijetkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu napredovati do suicidalnih ideja/misli, koje mogu kulminirati pokušajem samoubojstva ili izvršenjem samoubojstva. U tim slučajevima, liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti.

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili sensorimotoričke polineuropatije koja dovodi do parestezije, hipestezije, disestezije ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. 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).

Poremećaji srca

Potreban je oprez kod primjene flurokinolona, uključujući ciprofloksacin, u bolesnika s poznatim faktorima rizika za produljenje QT intervala kao što su npr.:

- kongenitalni sindrom produljenog QT intervala
- istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- neliječeni poremećaj elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- srčane bolesti (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QTc interval. Stoga je potreban oprez kada se u tih populacija primjenjuju flurokinoloni, uključujući ciprofloksacin (vidjeti dio 4.2 *Stariji bolesnici*, 4.5, 4.8 i 4.9).

Disglikemija

Kao i kod svih kinolona zabilježeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u bolesnika s dijabetesom koji su istodobno liječeni oralnim hipoglikemikom (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Probavni sustav

Pojava teškog i dugotrajnog proljeva tijekom ili nakon liječenja (uključujući nekoliko tjedana nakon liječenja) može upućivati na kolitis povezan s antibiotikom (životno ugrožavajući s

mogućim fatalnim ishodom) koji zahtijeva hitno liječenje (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima, liječenje ciprofloksacinom treba odmah prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltički lijekovi su kontraindicirani u ovoj situaciji.

Bubrezi i mokraćni sustav

Zabilježeni su slučajevi kristalurije povezani s primjenom ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji uzimaju ciprofloksacin trebaju biti dobro hidrirani, a pretjeranu alkalizaciju mokraće treba izbjegavati.

Poremećaji funkcije bubrega

Budući da se ciprofloksacin većinom izlučuje nepromijenjen putem bubrega, potrebna je prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2) kako bi se izbjegle nuspojave zbog nakupljanja ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sustav

Kod primjene ciprofloksacina zabilježeni su slučajevi nekroze jetre i zatajenja jetre opasnog po život (vidjeti dio 4.8). U slučaju bilo kakvih znakova i simptoma jetrene bolesti (kao što su anoreksija, žutica, tamna boja urina, pruritus ili osjetljivost abdomena), liječenje treba prekinuti.

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

U bolesnika s nedostatkom *glukoza-6-fosfat dehidrogenaze* zabilježene su hemolitičke reakcije tijekom primjene ciprofloksacina. Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati u takvih bolesnika, osim ako se smatra da moguća korist nadilazi potencijalan rizik. U tom slučaju, treba pratiti moguću pojavu hemolize.

Rezistencija

Tijekom ili nakon terapije ciprofloksacinom, može se izolirati bakterija koja pokazuje otpornost na ciprofloksacin, sa ili bez klinički očite superinfekcije. Tijekom produljenog trajanja liječenja te kod liječenja nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih uzročnicima iz roda *Staphylococcus* i *Pseudomonas*, moguć je poseban rizik razvoja bakterija otpornih na ciprofloksacin.

Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 te stoga može uzrokovati povišenu serumsku koncentraciju istodobno primijenjenih tvari koje se metaboliziraju putem ovog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Stoga je bolesnike koji uzimaju ove tvari zajedno s ciprofloksacinom potrebno pažljivo nadzirati zbog kliničkih znakova predoziranja te će možda biti potrebno određivanje koncentracije u serumu (npr. teofilina) (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirana.

Metotreksat

Istodobna primjena ciprofloksacina i metotreksata se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Interakcija s laboratorijskim testovima

In-vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakterioloških testova u uzorcima uzetim od bolesnika koji su na terapiji ciprofloksacinom.

Pomoćne tvari

Ciprofloksacin JGL tablete sadrže boju Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na ciprofloksacin

Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Ciprofloksacin, poput drugih flurokinolona, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4).

Stvaranje kelirajućih kompleksa

Istodobna primjena ciprofloksacina (primjenjenog oralno) i lijekova koji sadrže polivalentne katione te mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimernih lijekova koji vežu fosfate (npr. sevelamer ili lantanov karbonat), sukralfata ili antacida te jako puferiranih lijekova (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, smanjuje apsorpciju

ciprofloksacina. Stoga ciprofloksacin treba primijeniti ili 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon primjene ovih lijekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na antacide koji pripadaju skupini blokatora H₂ receptora.

Hrana i mliječni proizvodi

Kalcij u prehrani ne utječe značajno na apsorpciju ciprofloksacina. Međutim, treba izbjegavati istodobnu primjenu samih mliječnih proizvoda ili pića sa dodatkom minerala (npr. mlijeko, jogurt, sok od naranče s dodatkom kalcija) zajedno s ciprofloksacinom jer apsorpcija ciprofloksacina može biti smanjena.

Probenecid

Probenecid interferira s bubrežnim izlučivanjem ciprofloksacina. Istodobna primjena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava apsorpciju ciprofloksacina (primijenjenog oralno) što rezultira kraćim vremenom do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi. Nije primijećen učinak na bioraspodivnost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istodobna primjena ciprofloksacina i lijekova koji sadrže omeprazol rezultira blagim smanjenjem C_{max} i AUC ciprofloksacina.

Učinci ciprofloksacina na druge lijekove

Tizanidin

Tizanidin se ne smije primjenjivati zajedno s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3). U kliničkom ispitivanju sa zdravim pojedincima, zabilježen je porast tizanidina u serumskoj koncentraciji (porast C_{max}: 7 puta, raspon: 4 do 21 puta; porast AUC-a: 10 puta, raspon: 6 do 24 puta) kada se davao istodobno s ciprofloksacinom. Povećana koncentracija tizanidina u serumu povezana je s pojačanim hipotenzivnim i sedativnim učinkom.

Metotreksat

Bubrežni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istodobnom primjenom ciprofloksacina, što može dovesti do povećanja razine metotreksata u plazmi te povećanog rizika od toksičnih reakcija povezanih s metotreksatom. Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Teofilin

Istodobna primjena ciprofloksacina i teofilina može uzrokovati neželjeni porast koncentracije teofilina u serumu. Ovo može dovesti do nuspojava uzrokovanih teofilinom koje rijetko mogu biti opasne po život ili fatalne. Tijekom istodobne primjene, treba provjeravati koncentraciju teofilina u serumu te po potrebi smanjiti dozu teofilina (vidjeti dio 4.4).

Drugi derivati ksantina

Pri istodobnoj primjeni ciprofloksacina i kafeina ili pentoksifilina (okspentifilin), zabilježene su povećane serumske koncentracije ovih derivata ksantina.

Fenitoin

Istodobna primjena ciprofloksacina i fenitoina može uzrokovati povećanu ili smanjenu razinu fenitoina u serumu te se preporuča praćenje razine lijeka.

Ciklosporin

Opaženo je prolazno povećanje koncentracije serumskog kreatinina kod istodobne primjene ciprofloksacina i lijekova koji sadrže ciklosporin. Stoga je u ovih bolesnika potrebno često (dva puta tjedno) kontrolirati koncentracije kreatinina u serumu.

Anatgonisti vitamina K

Istodobna primjena ciprofloksacina s antagonistom vitamina K može pojačati njegov antikoagulantni učinak. Rizik može varirati ovisno o osnovnoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika tako da je teško procijeniti utjecaj ciprofloksacina na porast INR-a (eng. *international normalised ratio*). Potrebno je često praćenje INR-a tijekom i neposredno nakon istodobne primjene ciprofloksacina s antagonistom vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom, fenoprokumonom ili fluindionom).

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima dokazano je da istodobna primjena duloksetina s jakim inhibitorima izozima CYP450 1A2 kao što je fluvoksamin, može rezultirati povećanjem vrijednosti AUC i C_{max} duloksetina. Iako klinički podaci o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom nisu dostupni, slični učinci se mogu očekivati kod istodobne primjene (vidjeti dio 4.4).

Ropinirol

U kliničkom ispitivanju je pokazano da istodobna primjena ropinirola s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, dovodi do povećanja C_{max} i AUC ropinirola za 60% odnosno 84%. Tijekom i ubrzo nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom, preporučuje se praćenje nuspojava povezanih s ropinirolom te prilagodba doze po potrebi (vidjeti dio 4.4).

Lidokain

U zdravih dobrovoljaca je dokazano da istodobna primjena lijekova koji sadrže lidokain, s ciprofloksacinom, umjerenog inhibitora izozima CYP450 1A2, smanjuje klirens intravenski primjenjenog lidokaina za 22%. Iako se liječenje lidokainom dobro podnosilo, kod istodobne primjene može doći do moguće interakcije s ciprofloksacinom povezane s nuspojavama.

Klozapin

Nakon istodobne primjene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tijekom 7 dana, koncentracije klozapina i N-dezmetilklozapina su se povećale za 29% odnosno 31%. Savjetuje se klinički nadzor i odgovarajuća prilagodba doze klozapina tijekom i kratko nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4).

Sildenafil

C_{max} i AUC sildenafil povećali su se približno dvostruko u zdravih osoba nakon oralne doze od 50 mg primijenjene istodobno s 500 mg ciprofloksacina. Stoga je potreban oprez kod propisivanja ciprofloksacina istodobno sa sildenafilom uzimajući u obzir rizike i koristi.

Agomelatin

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da fluvoksamin, snažan inhibitor izoenzima CYP450 1A2, značajno inhibira metabolizam agomelatina što dovodi do povećanja izloženosti agomelatinu od 60 puta. Iako nema dostupnih kliničkih podataka za moguću interakciju s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2, slični učinci se mogu očekivati pri istodobnoj primjeni (vidjeti odlomak „Citokrom P450“ u dijelu 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

Zolpidem

Istodobna primjena ciprofloksacina može povećati razine zolpidema u krvi; istodobna primjena se ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina u trudnica ne pokazuju da lijek može uzrokovati malformacije ili djelovati toksično na fetus, odnosno novorođenče.

Ispitivanja u životinja nisu pokazala direktne ili indirektne štetne učinke obzirom na reproduktivnu toksičnost. U mladim životinja i životinja koje su prenatalno bile izložene kinolonima opaženi su učinci na nezrelu hrskavicu, te se stoga ne može isključiti mogućnost štetnog djelovanja ciprofloksacina na zglobnu hrskavicu u djece ili fetusa (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućeg rizika od oštećenja zglobova, ciprofloksacin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ciprofloksacin može utjecati na brzinu reakcije zbog svojih neuroloških učinaka. Stoga sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave pri uzimanju lijeka su mučnina i proljev.

Dolje navedene nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom postmarketinškog praćenja ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) te su razvrstane prema kategorijama učestalosti. U analizi učestalosti uzeti su u obzir podaci iz oralne i intravenske primjene ciprofloksacina.

Organski sustav	Često ≥ 1/100 i <1/10	Manje često ≥ 1/1000 i <1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i <1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcija i infestacije		gljivične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		eozinofilija	leukopenija anemija neutropenija leukocitoza trombocitopenija trombocitemija	hemolitička anemija agranulocitoza pancitopenija (opasna po život) depresija koštane srži (opasna po život)	
Poremećaji imunološkog sustava			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		smanjen apetit	hiperglikemija hipoglikemija (vidjeti dio 4.4)		Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4).
Psijhijatrijski poremećaji*		psihomotorna hiperaktivnost/a gitacija	konfuzija i dezorijentiranost reakcija anksioznosti abnormalni snovi depresija (s mogućim pogoršanjem do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja i izvršenja suicida) (vidjeti dio 4.4) halucinacije	psihotične reakcije (s mogućim pogoršanjem do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja i izvršenja suicida) (vidjeti dio 4.4)	manija, uključujući hipomaniju
Poremećaji živčanog sustava*		glavobolja omaglica poremećaj	parestezija disestezija hipestezija	migrena poremećaj koordinacije	periferna neuropatija i polineuropatija

		spavanja poremećaj okusa	tremor epileptički napadaji (uključujući epileptični status) (vidjeti dio 4.4) vrtoglavica	poremećaj hoda poremećaji olfaktornog živca intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor mozga	(vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka*			smetnje vida (npr. diplopija)	poremećaj u raspoznavanju boja	
Poremećaji uha i labirinta*			tinitus gubitak sluha/oštećenje sluha		
Srčani poremećaji* *			tahikardija		ventrikularna aritmija i <i>torsades de pointes</i> (prijavljen uglavnom u bolesnika s faktorima rizika za produljenje QT intervala), EKG QT prolongacija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)
Krvožilni poremećaji* *			vazodilatacija hipotenzija sinkopa	vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja (uključujući astmu)		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina proljev	povraćanje gastrointestinaln i i abdominalni bolovi dispepsija flatulencija	kolitis povezan s primjenom antibiotika (vrlo rijetko s mogućim fatalnim ishodom) (vidjeti dio 4.4)	pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		porast transaminaza porast bilirubina	oštećenje jetrene funkcije kolestatski ikterus hepatitis	nekroza jetre (vrlo rijetko vodi u zatajenje jetre opasno po život) (vidjeti dio 4.4).	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip pruritus urtikarija	reakcije fotosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)	petehije erythema multiforme erythema nodosum Stevens-Johnsonov sindrom (potencijalno opasan po život) toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna po život)	akutna generalizirana egzantematозна 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 sustava i vezivnog tkiva*		mišićno – koštana bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u prsima) artralgiya	mijalgija artritis povećan mišićni tonus i grčevi	mišićna slabost tendinitis rupture tetive (najčešće Ahilove tetive- vidjeti dio 4.4) egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje bubrežne funkcije	zatajenje bubrega hematurija kristaluriya (vidjeti dio 4.4) tubulointersticijsk i nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*		astenija vrućica	edem znojenje (hiperhidroza)		
Endokrini poremećaji					sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic</i>)

					<i>hormone, SIADH).</i>
Pretrage		porast alkalne fosfataze u krvi	povećana razina amilaze		Povišeni INR u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K)

* Vezano na primjenu kinolona i fluorokinolona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite klase organskih sustava i osjetila, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, osjeta okusa i mirisa), u nekim slučajevima neovisno o prethodno prisutnim čimbenicima 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 fluorokinolone (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Incidencija gore spomenute artropatije (artralgiya, artritis) se odnosi na podatke iz ispitivanja s odraslim bolesnicima. U djece je zabilježeno da se artropatija pojavljuje često (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je da predoziranje količinom od 12 g ciprofloksacina dovodi do blagih simptoma toksičnosti, a akutno predoziranje dozom od 16 g uzrokuje akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja uključuju omaglicu, tremor, glavobolju, umor, konvulzije, halucinacije, konfuziju, osjećaj nelagode u abdomenu, poremećaje bubrežne i jetrene funkcije, kristaluriju i hematuriju. Zabilježena je reverzibilna nefrotoksičnost.

Osim provođenja rutinskih hitnih mjera liječenja npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije, uključujući pH mokraće te zakiseljavanje mokraće ako je potrebno kako bi se prevenirala kristalurija. Bolesnike treba dobro hidrirati. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu; Fluorokinoloni
ATK oznaka: J01MA02

Mehanizam djelovanja

Kao fluorokinolonski antibiotik, baktericidna aktivnost ciprofloksacina rezultat je inhibicije tip II topoizomeraze (DNA giraze) i topoizomeraze IV koje su potrebne za replikaciju, transkripciju, popravak i rekombinaciju bakterijske DNA.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost većinom ovisi o odnosu između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ciprofloksacina za bakteriju te odnosu između površine ispod krivulje (AUC) i MIK.

Mehanizam rezistencije

In-vitro rezistencija prema ciprofloksacinu može biti stečena postepenim procesom putem mutacije ciljnog mjesta u DNA girazi i topoizomerazi IV.

Stupanj unakrsne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorokinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju rezultirati kliničkom rezistencijom, međutim višestruke mutacije obično dovode do kliničke rezistencije na više ili na sve antibiotike unutar te skupine.

Mehanizmi rezistencije kao što su smanjena propusnost bakterijske stanične stijenke za antibiotik i/ili izbacivanje antibiotika iz bakterijske stanice putem efluks pumpe, mogu imati različiti učinak na osjetljivost na fluorokinolone, koji ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima različitih antibiotika unutar skupine te afinitetu transportnih sustava za svaki pojedini antibiotik. Svi *in-vitro* mehanizmi rezistencije često su opaženi u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što je smanjena propusnost bakterijske stanične stijenke (čest mehanizam kod *Pseudomonas aeruginosa*) i mehanizam efluksa, mogu utjecati na osjetljivost prema ciprofloksacinu.

Zabilježena je plazmidom posredovana rezistencija kodirana qnr genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti

Granične vrijednosti odvajaju osjetljive sojeve od sojeva s umjerenom osjetljivošću, odnosno rezistentnih sojeva.

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osjetljivi	Otporni
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Psuedomonas</i> spp.	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 0.5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
Prijelomne vrijednosti neovisne o rodu *	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

1 *Staphylococcus* spp. – granične vrijednosti za ciprofloksacin se odnose na terapiju visokim dozama.

* Prijelomne vrijednosti neovisne o rodu većinom su određene na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka te su neovisne o MIK raspodjeli za specifičan rod. Namijenjene su za primjenu samo kod rodova bakterija kojima nije određena specifična granica osjetljivosti, a ne za one kod kojih se testiranje osjetljivosti ne preporučuje.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za određene vrste te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kada se liječe teške infekcije. Po potrebi, treba tražiti mišljenje stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je djelotvornost lijeka barem u nekim tipovima infekcija upitna.

Skupine relevantnih vrsta ovisno o osjetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus* sojeve vidjeti dio 4.4).

UOBIČAJENE OSJETLJIVE BAKTERIJSKE VRSTE
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.*

<p><i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p>BAKTERIJSKE VRSTE KOD KOJIH BI STEČENA REZISTENCIJA MOGLA BITI PROBLEM</p>
<p><u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p>
<p><u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>⁺ <i>Burkholderia cepacia</i>^{+*} <i>Campylobacter</i> spp.^{+*} <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>PRIROĐENO REZISTENTNE BAKTERIJSKE VRSTE</p>
<p><u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>

<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Svi osim prethodno navedenih.
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama + Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više država EU (\$): Prirodna umjerena osjetljivost bez stečenih mehanizama rezistencije (1): Provedena su ispitivanja na eksperimentalnim životinjama u kojih je infekcija izazvana inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> , te su otkrila da primjena antibiotika rano nakon ekspozicije sprečava pojavu bolesti ako je liječenje provedeno tako da se broj spora u organizmu smanji ispod infektivne doze. Preporučena upotreba kod ljudi bazira se prvenstveno na <i>in-vitro</i> osjetljivosti i eksperimentalnim podacima u životinja zajedno s ograničenim podacima upotrebe u ljudi. Liječenje u trajanju od dva mjeseca u odraslih dozom od 500 mg oralnog ciprofloksacina dva puta dnevno smatra se učinkovitim za prevenciju infekcije antraksom u ljudi. Liječnik treba slijediti nacionalne i/ili internacionalne smjernice o liječenju antraksa. (2) Meticilin-rezistentni <i>S. aureus</i> vrlo često pokazuje istodobnu rezistenciju prema fluorokinolonima. Stopa rezistencije prema meticilinu iznosi oko 20% do 50% unutar svih stafilokoknih sojeva te je obično veća u nozokomijalnih izolata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene pojedinačnih doza od 250 mg, 500 mg i 750 mg ciprofloksacina u obliku tableta, ciprofloksacin se brzo i u velikoj mjeri apsorbira, uglavnom iz tankog crijeva te postiže maksimalnu koncentraciju u serumu nakon 1-2 sata.

Pojedinačne doze od 100-750 mg dovele su do maksimalnih koncentracija u serumu (C_{max}) između 0.56 i 3.7 mg/L, ovisno o dozi. Koncentracije u serumu rastu proporcionalno s dozama sve do 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 70-80%.

Pokazalo se da oralna doza od 500 mg primijenjena svakih 12 sati dovodi do AUC-a (površina ispod koncentracijske krivulje) koja je jednaka onoj kod primjene intravenske infuzije od 400 mg ciprofloksacina tijekom 60 minuta svakih 12 sati.

Distribucija

Vežanje ciprofloksacina za proteine plazme je nisko (20-30%). Ciprofloksacin je prisutan u plazmi većinom u neionizirajućem obliku te u stanju dinamičke ravnoteže ima velik volumen distribucije od 2-3 L/kg tjelesne težine. Ciprofloksacin postiže visoke koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelna tekućina, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto biopsijom), sinusi, upaljane lezije te urogenitalni sustav (urin, prostata, endometrij) te tamo postiže veće ukupne koncentracije nego u plazmi.

Biotransformacija

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

Poznato je da je ciprofloksacin umjereni inhibitor CYP450 1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje putem bubrega u nepromijenjenu obliku i u manjoj mjeri fecesom.

Poluvrijeme eliminacije iz seruma kod osoba s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi otprilike 4-7 sati.

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

Bubrežni klirens je 180-300 mL/kg/h, a ukupni tjelesni klirens je 480-600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Teško oštećenje bubrežne funkcije produžuje poluvijek ciprofloksacina do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom je posljedica njegovog aktivnog izlučivanja putem crijeva i metabolizma. Putem žuči izluči se 1 % primijenjene doze ciprofloksacina. Koncentracija ciprofloksacina u žuči je visoka.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U ispitivanju s djecom, C_{max} i AUC nisu bili ovisni o dobi (iznad 1 godine starosti). Nije opaženo značajno povećanje vrijednosti C_{max} i AUC-a kod višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno).

U 10 djece s teškom sepsom, vrijednost C_{max} je iznosila 6.1 mg/L (raspon 4.6 – 8.3 mg/L) nakon jednosatne intravenske infuzije doze od 10 mg/kg u djece mlađe od godinu dana, u usporedbi s 7.2 mg/L (raspon 4.7 – 11.8 mg/L) u djece u dobi između 1 i 5 godina. Vrijednosti AUC-a su iznosile 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 uspoređivanim dobnim skupinama.

Ove vrijednosti su unutar granica zabilježenih kod odraslih pri terapijskim dozama lijeka. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize pedijatrijskih bolesnika s različitim infekcijama, očekivano prosječno poluvrijeme života u djece iznosi otprilike 4-5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije se kreće od 50% do 80%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima toksičnosti jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti nisu pokazali posebnu opasnost za ljude.

Kao i brojni drugi kinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan u životinja pri klinički značajnim razinama ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorogeni učinak ciprofloksacina *in-vitro* i u pokusima na životinjama. Ovaj učinak je usporediv s učinkom ostalih inhibitora giraze.

Podnošljivost za zglobove:

Slično drugim inhibitorima giraze, i ciprofloksacin uzrokuje oštećenje velikih zglobova koji nose težinu tijela kod životinja u razvoju. Opseg oštećenja hrskavice ovisi o dobi, vrsti i dozi; oštećenje može biti smanjeno smanjenjem opterećenja zglobova. U ispitivanjima na odraslim životinjama (štakori, psi) nije bilo dokaza oštećenja zglobne hrskavice. U ispitivanju s mladim beagle psima, ciprofloksacin je uzrokovao teške zglobne promjene pri terapijskim dozama nakon dva tjedna liječenja koje su nakon 5 mjeseci još uvijek bile prisutne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrst A
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
boja Opadry Green OY-21033:
hipromeloza
talk
makrogol
titanijev dioksid (E171)
boja Indigo Carmine Aluminium Lake (E132)
boja Quinoline Yellow Aluminium Lake (E104)
boja Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25° C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1×10) filmom obloženih tableta u blister (PVC/Al) pakiranju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d, Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-522843527

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.04.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. listopad, 2020.