

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ciprofloksacin Sandoz 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, ovalna, filmom obložena tableta s oznakom cip 500 i urezom na obje strane, duljine 19 +/- 0,2 mm i širine 8.0 mm +/- 0,2 mm.

Tableta se može podijeliti u jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ciprofloksacin filmom obložene tablete indicirane su za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Posebnu pažnju prije početka terapije treba posvetiti dostupnim informacijama o otpornosti na ciprofloksacin.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova.

#### Odrasli

- Infekcije donjih dišnih putova uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
  - egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća
  - bronho-pulmonarne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiestazije
  - upala pluća
- Kronični gnojni otitis media
- Akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa, osobito ako je uzrokovana Gram – negativnim bakterijama
- Nekomplicirani akutni cistitis: Ciprofloksacin Sandoz se za nekomplicirani akutni cistitis smije primijeniti samo kad 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 čiji je uzročnik osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididimoorhitis čiji je uzročnik osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*
  - Upalne bolesti zdjelice uključujući slučajeve čiji je uzročnik osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije probavnog sustava (npr. putna dijareja)
- Infekcije trbušne šupljine

- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram negativnim bakterijama
- Maligni otitis externa
- Infekcije kostiju i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija kojima je uzročnik *Neisseria gonorrhoeae*
- Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i liječenje)

Ciprofloksacin se može upotrebljavati u zbrinjavanju neutropeničnih bolesnika s vrućicom kada se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

#### *Djeca i adolescenti*

- Bronhopulmonalne infekcije uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika sa cističnom fibrozom
- Komplikirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis
- Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i liječenje)

Ciprofloksacin se također može koristiti u liječenju teških infekcija kod djece i adolescenata, kada se to smatra neophodnim.

Liječenje može započeti isključivo liječnik koji ima iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata (vidjeti dio 4.4. i 5.1.).

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Doza se određuje na temelju indikacije, težine i mjesta infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, bubrežne funkcije bolesnika, a kod djece i adolescenata na temelju tjelesne težine. Trajanje liječenja ovisi o težini bolesti i o njenom kliničkom i bakteriološkom tijeku.

Za liječenje infekcija uzrokovanih određenim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) mogu biti potrebne veće doze ciprofloksacina i kombiniranje s drugim odgovarajućim antibioticima.

Kod liječenja nekih infekcija (npr. upalne bolesti zdjelice, infekcije trbušne šupljine, infekcije kod neutropeničnih bolesnika i infekcije kostiju i zglobova) može biti potrebno kombinirano liječenje s drugim odgovarajućim antibioticima, ovisno o patogenima koji ih uzrokuju.

#### Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (potencijalno uključujući početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjih dišnih puteva		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih dišnih puteva	akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	kronična gnojna infekcija srednjeg uha	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	maligni otitis eksterna	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 mjeseca

Infekcije mokraćnih puteva	nekomplikirani cistitis	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana
		U žena prije menopauze može se koristiti pojedinačna doza od 500 mg	
	komplikirani cistitis, nekomplikirani pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	komplikirani pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 10 dana, može se nastaviti dulje od 21 dana u nekim specifičnim okolnostima (poput apscesa)
	prostatitis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	2 do 4 tjedna (akutni) do 4 do 6 tjedana (kronični)
Infekcije spolnog sustava (vidjeti dio 4.4.)	gonokokni uretritis i cervicitis	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
	epididimoorhitis i upalna bolest zdjelice	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije probavnog sustava i infekcije trbušne šupljine	proljevanje uzrokovano bakterijskim patogenima uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 i empirijsko liječenje teškog putničkog proljeva	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	proljevanje koji uzrokuje <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	proljevanje koji uzrokuje <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	tifoidna vrućica	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	infekcije trbušne šupljine zbog Gram - negativnih bakterija	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	

Liječenje neutropeničnih bolesnika s vrućicom kada se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin se treba primijeniti u kombinaciji s odgovarajućim antibiotikom (antibioticima) u skladu sa službenim smjernicama	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	terapiju treba nastaviti tijekom cijelog razdoblja trajanja neutropenije
Profilaksa invazivnih infekcija zbog <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
Profilaksa nakon izloženosti inhalacijskom antraksu te kurativno liječenje kod osoba koje je moguće liječiti oralnom terapijom kada je to klinički prikladno. Primjenu lijeka treba započeti što je prije moguće nakon sumnje na izlaganje ili nakon potvrđenog izlaganja.	500 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganju patogenu <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, do maksimalno 750 mg po dozi.	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do 20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do maksimalno 750 mg po dozi.	10 do 21 dan
Profilaksa nakon izloženosti inhalacijskom antraksu te kurativno liječenje kod osoba koje je moguće liječiti oralnom terapijom kada je to klinički prikladno. Primjenu lijeka treba započeti što je prije moguće nakon sumnje na izlaganje ili nakon potvrđenog izlaganja.	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do 15 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do maksimalno 500 mg po dozi.	60 dana od potvrde izlaganju patogenu <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do maksimalno 750 mg po dozi.	Prema vrsti infekcije

### Stariji bolesnici

Stariji bolesnici bi trebali primiti dozu lijeka određenu prema težini infekcije i klirensu kreatinina bolesnika.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Klirens kreatinina [ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Serumski kreatinin [ μmol/l ]	Oralna doza [ mg ]
> 60	< 124	Pogledajte 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 hemodijalizi	> 169	250 – 500 mg svaka 24 sata

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetere nije potrebno prilagođavati dozu.

Doziranje kod djece s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre nije istraženo.

#### Način primjene

Tablete se trebaju progutati neprožvakane s tekućinom. One se mogu uzeti neovisno o obrocima. Ako se tableta uzima na prazan želudac, aktivna se tvar apsorbira brže. Tablete ciprofloksacina ne smiju se uzimati s mliječnim proizvodima (npr. mlijeko, jogurt) ili mineralima obogaćenim voćnim sokovima (npr. kalcijem obogaćen sok od naranče) (vidjeti dio 4.5.).

U težim slučajevima ili ukoliko bolesnik nije u stanju uzimati tablete (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani), preporučuje se započeti terapiju s intravenskim ciprofloksacinom dok prebacivanje na oralnu primjenu ne postane moguće.

#### **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 kinolon ili fluorokinolon (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 mješovite infekcije uzrokovane Gram pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za liječenje teških infekcija i infekcija koje bi mogle biti uzrokovane Gram pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod takvih infekcija ciprofloksacin se mora koristiti u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibioticima.

#### Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

#### Infekcije spolnog sustava

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimoorhitis i upalnu bolest zdjelice mogu uzrokovati sojevi *Neisseria gonorrhoeae* rezistentni na fluorokinolone. Stoga se ciprofloksacin mora primjeniti za liječenje gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin može isključiti.

Za epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice, može se uzeti u obzir empirijsko liječenje ciprofloksacinom u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom) ako se

*Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin može isključiti. Ukoliko se nakon tri dana terapije ne postigne kliničko poboljšanje, terapija bi se trebala ponovo razmotriti.

#### Infekcije mokraćnog sustava

Rezistencija na fluorokinolone u *Escherichie coli*, najčešćeg uzročnika infekcija mokraćnog sustava, je različita unutar Europske Unije. Liječnicima se savjetuje da vode računa o lokalnoj prevalenciji rezistentnih sojeva *Escherichie coli* na fluorokinolone.

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

#### Infekcije trbušne šupljine

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti ciprofloksacina u liječenju infekcija trbušne šupljine nakon kirurških zahvata.

#### Putnički proljev

Pri donošenju odluke o primjeni ciprofloksacina treba uzeti u obzir podatke o rezistenciji odnosnih patogena na ciprofloksacin u državama koje je bolesnik posjetio.

#### Infekcije kostiju i zglobova

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

#### Inhalacijski antraks

Primjena kod ljudi temelji se na *in vitro* podacima o osjetljivosti i na podacima dobivenim iz ispitivanja na životinjama, te na ograničenim podacima o primjeni kod ljudi. Liječnici koji provode terapiju trebali bi slijediti nacionalne i/ili međunarodne dokumente konsenzusa koji se odnose na liječenje antraksa.

#### Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina u djece i adolescenata mora biti u skladu s dostupnim službenim smjernicama. Terapija ciprofloksacinom treba biti inicirana isključivo od strane liječnika koji imaju iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili u liječenju teških infekcija kod djece i adolescenata.

Dokazano je da ciprofloksacin uzrokuje artropatiju zglobova izloženih opterećenju kod životinja u razvoju. Podaci o sigurnosti iz randomizirane, dvostruko slijepo studije o primjeni ciprofloksacina kod djece (ciprofloksacin: n = 335, prosječna dob = 6,3 godine; usporedna skupina: n = 349, prosječna dob = 6,2 godine; raspon godina = 1 do 17 godina) otkrili su na 42. dan liječenja pojavu artropatije za koju se sumnjalo da je povezana s primjenom lijeka (izdvojeno od kliničkih znakova i simptoma na zglobovima) od 7,2% i 4,6%. Pojava artropatije vezane uz primjenu lijeka tijekom jednogodišnjeg praćenja bila je 9,0% i 5,7%. Nije bilo statistički značajno povećanje broja slučajeva artropatije za koju se sumnjalo da je povezana s primjenom lijeka između skupina tijekom vremena. Liječenje mora započeti samo nakon pažljive procjene koristi/rizika, zbog mogućih nuspojava povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivom (vidjeti dio 4.8.).

#### Infekcije bronha i pluća kod cistične fibroze

U klinička ispitivanja bila su uključena djeca u dobi od 5 do 17 godina. Manje iskustva postoji kod liječenja djece u dobi između 1 i 5 godina.

#### Komplikirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis

Liječenje infekcije mokraćnog sustava ciprofloksacinom trebalo bi razmotriti kada se drugi načini liječenja ne mogu provoditi i ono bi se trebalo temeljiti na rezultatima mikrobioloških nalaza. U klinička ispitivanja bili su uključeni djeca i adolescenti u dobi od 1 do 17 godina.

#### Druge specifične teške infekcije

Druge teške infekcije liječe se ciprofloksacinom u skladu sa službenim smjernicama ili nakon pažljive procjene koristi/rizika, kada se drugi oblici liječenja ne mogu primjeniti ili kada je liječenje konvencionalnim metodama neučinkovito, te kada mikrobiološki nalazi opravdavaju uporabu ciprofloksacina.

Primjena ciprofloksacina kod specifičnih teških infekcija, koje nisu gore navedene, nije ispitana u kliničkim studijama i kliničko iskustvo je ograničeno. Sukladno tomu, preporučuje se oprez prilikom liječenja bolesnika s ovim infekcijama.

#### Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se javiti već nakon prve doze (vidjeti dio 4.8.) i mogu biti opasne po život. Ukoliko dođe do takvih reakcija, primjenu ciprofloksacina treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere liječenja.

#### Mišićno-koštani sustav

Ciprofloksacin se općenito ne smije davati bolesnicima s anamnezom bolesti/poremećaja tetiva povezanih s liječenjem kinolonima. Ipak, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološkog testiranja na moguće uzročnike, te procjene odnosa koristi i rizika, ciprofloksacin se može prepisati takvim bolesnicima za liječenje određenih teških infekcija, posebno u slučaju kada standardna terapija ne uspije ili kod pojave bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki nalaz opravdava njegovu primjenu.

#### 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.

#### Fotosenzitivnost

Pokazalo se da ciprofloksacin izaziva reakcije preosjetljivosti na svjetlost. Bolesnike koji uzimaju ciprofloksacin treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izravno izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti ili UV zračenju (vidjeti dio 4.8.).

#### Središnji živčani sustav

Poznato je da ciprofloksacin kao i drugi kinoloni može potaknuti konvulzije ili smanjiti konvulzivni prag. Zabilježeni su slučajevi *statusa epilepticus-a*. Ciprofloksacin treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s poremećajima SZS koji bi mogli biti predisponirani za nastanak napadaja. Ako dođe do napadaja, treba prekinuti primjenu ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.). Psihijatrijske reakcije mogu nastati čak nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideja/misli, kulminirati pokušajem samoubojstva ili samoubojstvom. U ovim slučajevima treba prekinuti primjenu ciprofloksacina.

#### Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, disesteziju 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.).

#### Srčani poremećaji

Oprez je potreban kada se fluorokinoloni, uključujući ciprofloksacin, primjenjuju kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za produljenje QT intervala, kao što su na primjer:

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

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QT interval. Zbog toga, oprez je potreban kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacina, u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.2. Stariji bolesnici, 4.5., 4.8., 4.9.).

#### 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-Danlosov 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.

#### 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.

#### Disglikemija

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



#### Probavni sustav

Pojava teškog i dugotrajnog proljeva tijekom ili nakon liječenja (uključujući nekoliko tjedana nakon liječenja) može ukazivati na kolitis uzrokovan antibiotikom (opasan po život, s mogućim smrtnim ishodom) koji je potrebno hitno liječiti (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima, ciprofloksacin treba odmah ukinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltici su u ovom slučaju kontraindicirani.

#### Bubrežni i mokraćni sustav

Zabilježeni su slučajevi kristalurije, povezani s upotrebom ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike na terapiji ciprofloksacinom treba dobro hidrirati te je potrebno izbjegavati pretjeranu alkalizaciju mokraće.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se ciprofloksacin većinom izlučuje nepromijenjen putem bubrega, dozu treba prilagoditi kao što je opisano u dijelu 4.2. kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, kako bi se izbjeglo povećanje broja nuspojava uslijed nakupljanja ciprofloksacina.

#### Hepatobilijarni sustav

Kod primjene ciprofloksacina, zabilježena je pojava slučajeva hepatičke nekroze i po život opasnog zatajenja jetre (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave bilo kakvih znakova ili simptoma bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, svrbež ili osjetljivost abdomena), liječenje ciprofloksacinom mora se prekinuti.

#### Poremećaji vida

Ako vid počne slabiti ili se primijete bilo kakvi učinci na očima, bolesnik bi se odmah trebao savjetovati s oftalmologom.

#### Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

U bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije kod primjene ciprofloksacina. Ciprofloksacin kod ovih bolesnika treba izbjegavati, osim ako se procijeni da potencijalna korist premašuje mogući rizik. U takvom slučaju, treba nadgledati bolesnika zbog mogućeg nastanka hemolize.

#### Rezistencija

Za vrijeme ili nakon ciklusa liječenja ciprofloksacinom, mogu se izolirati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, s ili bez klinički vidljive superinfekcije. Poseban rizik za pojavu bakterija rezistentnih na ciprofloksacin postoji kod produljenog liječenja, te kod liječenja bolničkih infekcija i/ili infekcija čiji su uzročnici *Staphylococcus* i *Pseudomonas* vrste.

#### Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 te stoga može povećati koncentraciju u serumu istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju pomoću ovog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Kontraindicirana je istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina. Stoga, bolesnike koji uzimaju ove lijekove istodobno s ciprofloksacinom, treba pomno promatrati na kliničke znakove predoziranja, a možda će biti potrebno i mjeriti njihovu koncentraciju u serumu (npr. teofilina) (vidjeti dio 4.5.).

#### Metotreksat

Ne preporučuje se istodobno uzimanje ciprofloksacina i metotreksata (vidjeti dio 4.5.).

#### Interakcija s testovima

*In vitro* djelovanje ciprofloksacina na *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne bakteriološke rezultate testova kod uzoraka bolesnika koji su na terapiji ciprofloksacinom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

## **Utjecaj drugih lijekova na ciprofloksacin:**

### Lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorokinolone treba koristiti s oprezom u bolesnika koji dobivaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval (npr. antiaritmici razreda IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4.).

### Stvaranje kelatnih kompleksa

Pri istodobnoj primjeni ciprofloksacina (oralno) i lijekova koji sadrže višivalentne katione ili mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimernih vezača fosfata (npr. sevelamer ili lantanov karbonat), sukralfata ili antacida, te visoko puferiranih lijekova (npr. tablete didanozina), koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, smanjuje se crijevna apsorpcija ciprofloksacina. Zbog toga se ciprofloksacin mora uzeti 1 do 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon ovih lijekova. Ovo ograničenje ne odnosi se na antacide koji pripadaju skupini blokatora H<sub>2</sub> receptora.

### Hrana i mliječni proizvodi

Kalcij u prehrani, kao dio obroka, ne utječe značajno na apsorpciju lijeka. Međutim, istodobnu primjenu samih mliječnih proizvoda ili mineralima obogaćenih napitaka (npr. mlijeko, jogurt, kalcijem obogaćeni sok od naranče) s ciprofloksacinom treba izbjegavati, jer se apsorpcija ciprofloksacina može smanjiti.

### Probenecid

Probenecid utječe na izlučivanje ciprofloksacina putem bubrega. Istodobna primjena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

### Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava apsorpciju ciprofloksacina (oralnog) što rezultira skraćenjem vremena u kojem se postiže maksimalna koncentracija u plazmi. Učinak na koncentraciju ciprofloksacina nije primijećen.

### Omeprazol

Istodobnom primjenom ciprofloksacina i lijekova koji sadrže omeprazol rezultira blagim smanjenjem maksimalne koncentracije ( $C_{\max}$ ) i AUC ciprofloksacina.

## **Utjecaj ciprofloksacina na druge lijekove:**

### Tizanidin

Tizanidin se ne smije davati zajedno s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3.). U kliničkoj studiji na zdravim ispitanicima došlo je do povišenja koncentracije tizanidina u serumu ( $C_{\max}$  porast: 7 puta, raspon: 4 do 21 puta; AUC porast: 10 puta, raspon: 6 do 24 puta) prilikom istodobne primjene s ciprofloksacinom. Povećana koncentracija tizanidina u serumu povezana je s pojačanim hipotenzivnim i sedativnim učinkom.

### Metotreksat

Kod istodobna primjene s ciprofloksacinom, bubrežni tubularni prijenos metotreksata može biti inhibiran, što može dovesti do povišenja koncentracije metotreksata u plazmi, te povećanog rizika za pojavu toksičnih reakcija povezanih s metotreksatom. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4.).

### Teofilin

Istodobna primjena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog porasta koncentracije teofilina u serumu. To može izazvati teofilinom inducirane nuspojave koje u rijetkim slučajevima mogu ugrožavati život ili završiti smrću. Ako se istodobna uporaba tih dvaju lijekova ne može izbjeći, mora se pratiti serumska koncentracija teofilina i njegova doza odgovarajuće smanjiti (vidjeti dio 4.4.).

### Ostali derivati ksantina

Prilikom istodobne primjene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilina), zabilježene su povišene serumske koncentracije ovih derivata ksantina.

### Fenitoin

Istodobna primjena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do porasta ili smanjenja razine fenitoina u serumu, radi čega se preporučuje praćenje serumske koncentracije fenitoina.

### Ciklosporin

Prolazni porast koncentracije kreatinina u serumu primijećen je kod istodobne primijene ciprofloksacina i lijekova koji sadrže ciklosporin. Zbog toga, potrebna je učestala kontrola (dva puta tjedno) serumske koncentracije kreatinina kod tih bolesnika.

### Antagonisti vitamina K

Istodobna primjena ciprofloksacina s antagonistima vitamina K može pojačati njihov antikoagulacijski učinak. Rizik može varirati kod istodobne infekcije, s dobi i općim stanjem bolesnika, tako da je doprinos ciprofloksacina u povećanju INR (engl. *international normalised ratio* – internacionalizirano standardiziran vremenski raspon pretvaranja protrombina u trombin) teško procijeniti. INR treba kontrolirati često za vrijeme i kratko vrijeme nakon istodobne primijene ciprofloksacina s antagonistom vitamina K (npr. varfarinom, acenokumarolom, fenpropukumonom ili fluindionom).

### Oralni antidijabetici

Prilikom istodobne primijene ciprofloksacina i oralnih antidijabetika, uglavnom sulfonilurea (npr. glibenklamid, glimepirid) prijavljena je hipoglikemija, pretpostavlja se kao posljedica pojačavanja učinka oralnog antidijabetika (vidjeti dio 4.8.).

### Duloksetin

Kliničke studije su pokazale da istodobna primjena duloksetina s jakim inhibitorima CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin, može rezultirati porastom AUC (površina ispod krivulje) i  $C_{max}$  duloksetina. Premda nema kliničkih podataka o mogućim interakcijama s ciprofloksacinom, slični učinci mogu se očekivati nakon istodobne primijene (vidjeti dio 4.4.).

### Ropinirol

U kliničkoj studiji pokazalo se da istodobna primjena ropinirola i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora izoenzima CYP450 1A2, može rezultirati u povećanju  $C_{max}$  i AUC ropinirola za 60% odnosno 84%. Preporučuje se praćenje nuspojava vezanih uz primjenu ropinirola za vrijeme i ubrzo nakon istovremene primijene s ciprofloksacinom, kao i prilagođavanje doze prema potrebi (vidjeti dio 4.4.).

### Lidokain

Kod zdravih ispitanika pokazalo se da istodobna primjena lijekova koji sadrže lidokain s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2 izoenzima, smanjuje klirens intravenskog lidokaina za 22%. Iako se liječenje lidokainom dobro podnosi, moguće interakcije s ciprofloksacinom povezane su sa neželjenim učincima koji se mogu javiti nakon istodobne primijene.

### Klozapin

Nakon istodobne primijene ciprofloksacina u dozi od 250 mg s klozapinom, tijekom 7 dana, koncentracije klozapina i N-dezmetilklozapina u serumu bile su povišene za 29% odnosno 31%. Preporučuje se kliničko praćenje i primjerena prilagodba doze klozapina tijekom i kratko nakon istodobne primijene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

### Sildenafil

$C_{max}$  i AUC sildenafil porasli su približno dvostruko u zdravih ispitanika nakon oralne doze od 50 mg primijenjene istodobno s 500 mg ciprofloksacina. Stoga, treba biti oprezan uzimajući u obzir odnos koristi i rizika pri propisivanju ciprofloksacina bolesnicima koji istodobno uzimaju sildenafil.

### Agomelatin

U kliničkim studijama je pokazano da fluvoksamin, kao jaki inhibitor izoenzima CYP450 1A2, značajno inhibira metabolizam agomelatina što rezultira porastom izloženosti agomelatinu od 60 puta. Iako klinički podaci o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom koji umjereno inhibira CYP450 1A2 nisu dostupni, mogu se očekivati slični učinci kod istodobne primjene (vidjeti dio 4.4. „Citokrom P450“).

### Zolpidem

Istodobna primjena ciprofloksacina može povisiti razine zolpidema u krvi, te se zbog toga ne preporučuje.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina na trudnicama pokazuju da on ne dovodi do malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost. U mladunčadi i nerođenih životinja izloženih kinolonima uočeni su učinci na nezrelu hrskavicu, pa se ne može isključiti da ovaj lijek može uzrokovati oštećenja zglobne hrskavice kod fizički nezrelih organizama/fetusa čovjeka (vidjeti dio 5.3.). Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena ciprofloksacina u trudnoći.

### Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčinom mlijeku. Zbog mogućeg rizika od oštećenja zglobne hrskavice, ciprofloksacin se ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zbog svog neurološkog učinka, ciprofloksacin može utjecati na vrijeme reakcije. Stoga, sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena.

## **4.8. Nuspojave**

Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina i proljev.

Dolje su navedene nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom postmarketinškog praćenja ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijska terapija), razvrstane prema kategorijama učestalosti.

U analizi učestalosti uzeti su u obzir podaci iz oralne i intravenske primjene ciprofloksacina.

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b> ≥ 1/100 do < 1/10	<b>Manje često</b> ≥ 1/1 000 do < 1/100	<b>Rijetko</b> ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	<b>Vrlo rijetko</b> < 1/10 000	<b>Nepoznato</b> (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)
<b>Infekcije i infestacije</b>		Gljivične superinfekcije			
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		Eozinofilija	Leukopenija, Anemija, Neutropenija, Leukocitoza, Trombocitopenija, Trombocitemija	Hemolitička anemija, Agranulocitoza, Pancitopenija (opasna po život),	

				Depresija koštane srži (opasna po život)	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Alergijska reakcija, Alergijski edem / angioedem	Anafilaktička reakcija, Anafilaktički šok (opasan po život) (vidjeti dio 4.4.), reakcija nalik na serumsku bolest	
<b>Endokrini poremećaj</b>					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Anoreksija	Hiperglikemija, Hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)		Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4.)
<b>Psihijatrijski poremećaji*</b>		Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Konfuzija i dezorijentacija, Anksiozna reakcija, Neobični snovi, Depresija (potencijalno kulminira suicidalnim idejama/mislama ili pokušajem suicida i suicidom) (vidjeti dio 4.4.), Halucinacije	Psihitične reakcije (potencijalno kulminira suicidalnim idejama/mislama ili pokušajem suicida i suicidom) (vidjeti dio 4.4.)	Manija, Hipomanija
<b>Poremećaji živčanog sustava*</b>		Glavobolja, Omaglica, Poremećaji spavanja, Poremećaji okusa	Parestezija i Dizestezijska, Hipoestezijska, Tremor Napadaji (uključujući epileptički status, vidjeti dio 4.4.), Vrtoglavica	Migrena, Poremećaj koordinacije, Poremećaj načina hodanja, Poremećaji olfaktornog živca, Intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor mozga	Periferna neuropatija i polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji oka*</b>			Poremećaji vida (npr. diplopija)	Poremećaj u raspoznavanju boja	
<b>Poremećaji uha i labirinta*</b>			Tinitus, Gubitak sluha / Oštećenje sluha		

<b>Srčani poremećaji**</b>			Tahikardija		Ventrikularna aritmija i <i>torsades de pointes</i> (prijavljen uglavnom kod bolesnika s faktorima rizika za produljenje QT intervala), EKG QT prolongacija (vidjeti dio 4.4. i 4.9.)
<b>Krvožilni Poremećaji**</b>			Vazodilatacija, Hipotenzija, Sinkopa	Vaskulitis	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			Dispneja (uključujući astmu)		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina, Proljev	Povraćanje, Bolovi u probavnom sustavu i abdomenu, Dispepsija, Vjetrovi	Proljev povezan s primjenom antibiotika, uključujući pseudomembranozni kolitis	Pankreatitis	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		Porast transaminaza Povišeni bilirubin	Oštećenje funkcije jetre, Kolestatska žutica, Hepatitis	Nekroza jetre (vrlo rijetko napreduje do po život opasnog zatajenja jetre ) (vidjeti dio 4.4.)	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip, Svrbež, Urtikarija	Reakcije fotosenzibilnosti (vidjeti dio 4.4.)	Petehije, Eritema multiforme, Eritema nodozum, Stevens-Johnsonov sindrom (potencijalno opasan po život), Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna po život)	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i</b>		Mišićno - koštana bol (npr. bol u udovima, bol	Mijalgija, Artritis, Povećan mišićni tonus i grčevi	Mišićna slabost, tenidinitis, Ruptura tetiva (prvenstveno	

<b>vezivnog tkiva*</b>		u leđima, bol u prsima) Atralgija		Ahilove tetive) (vidjeti dio 4.4.), Egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		Oštećenje funkcije bubrega	Zatajenje bubrega, Hematurija, Kristaluriya (vidjeti dio 4.4.), Tubulointersticijski nefritis		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*</b>		Astenija, Vrućica	Edem, Znojenje (hiperhidroza)		
<b>Pretrage</b>		Porast alkalne fosfataze u krvi	Povišena amilaza		Povišeni INR u bolesnika liječenih s 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.).

#### Pedijatrijski bolesnici

Učestalost pojave artropatije, kako je navedeno prije, odnosi se na podatke sakupljene u ispitivanjima na odraslima. U djece, artropatija se 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 dozom od 12 g izaziva blage simptome toksičnosti. Zabilježeno je da akutno predoziranje sa 16 g uzrokuje akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja uključuju omaglicu, tremor, glavobolju, umor, napadaje, halucinacije, konfuziju, nelagodu u abdomenu, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kao i kristaluriyu i hematuriju. Prijavljena je reverzibilna renalna toksičnost.

Osim uobičajenih mjera prve pomoći, npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje se pratiti bubrežnu funkciju, uključujući pH mokraće i aciditet, ako je potrebno, da bi se spriječila pojava kristalurije. Bolesnike je potrebno dobro hidrirati. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij teoretski mogu smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja. Samo se male količine ciprofloksacina (<10%) eliminiraju hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja treba provesti simptomatsko liječenje. Treba provjeravati EKG, zbog mogućnosti produljenja QT intervala.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; fluorokinoloni  
ATK oznaka: J01MA02

#### Mehanizam djelovanja

Kao fluorokinolonski antibiotik, baktericidno djelovanje ciprofloksacina proizlazi iz inhibicije topoizomeraze tipa II (DNK-giraze) i topoizomeraze IV, koje su potrebne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

#### Farmakokinetski/farmakodinamski odnos

Učinak lijeka uglavnom ovisi o odnosu između maksimalne koncentracije u serumu ( $C_{max}$ ) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ciprofloksacina za bakterijski patogen te o odnosu između površine ispod krivulje (AUC) i MIK-a.

#### Mehanizam rezistencije:

*In vitro* rezistencija na ciprofloksacin može se razviti postepeno putem mutacija ciljnog mjesta u DNK girazi i topoizomerazi IV. Stupanj križne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorokinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili sve djelatne tvari unutar klase.

Nepropusnost membrane i/ili aktivna efluksna pumpa za izbacivanje aktivne tvari mogu, kao mehanizmi rezistencije, imati različiti utjecaj na osjetljivost na fluorokinolone, što ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima različitih djelatnih tvari unutar klase te afinitetu transportnih sustava za svaku djelatnu tvar. Svi *in-vitro* mehanizmi rezistencije često se uočavaju kod kliničkih izolata. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su barijere propusnosti (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) te mehanizmi efluksa, mogu utjecati na osjetljivost na ciprofloksacin. Zabilježena je plazmidom posredovana rezistencija koja je kodirana qnr-genima.

#### Spektar antibakterijskog djelovanja:

Prijelomne točke odvajaju osjetljive sojeve od sojeva sa srednjom osjetljivošću, a ove pak od otpornih sojeva:

*EUCAST preporuke (EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, važeće od 2012-01-01)*

Mikroorganizmi	Osjetljivi (S)	Rezistentni (R)
Enterobakterije	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenza</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$



<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitides</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Prijelomne točke* koje nisu povezane s vrstom	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup> *Staphylococcus* spp. – prijelomne točke za ciprofloksacin odnose se na terapiju visokim dozama

\* Prijelomne točke koje nisu povezane s vrstom, određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i ne ovise o distribucijama MIK-e specifične vrste. One su za uporabu samo za vrstu kojoj nije dodijeljena prijelomna točka specifična za vrstu, a ne za one vrste, gdje se ne preporuča ispitivanje osjetljivosti.

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može varirati geografski i vremenski te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, savjet stručnjaka treba tražiti kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost primjene određenih antibiotika kod nekih vrsta infekcija upitna.

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

<b>VRSTE MIKROORGANIZAMA KOJE SU OBIČNO OSJETLJIVE</b>
<b><u>Aerobni gram pozitivni mikroorganizmi</u></b> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<b><u>Aerobni Gram negativni mikroorganizmi</u></b> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<b><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></b> <i>Mobiluncus</i>
<b><u>Drugi mikroorganizmi</u></b> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM</b>
<b><u>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</u></b> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<b><u>Aerobni gram negativni mikroorganizmi</u></b> <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> *
<b><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></b> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>INHERENTNO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI</b>
<b><u>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</u></b> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Aerobni gram negativni mikroorganizmi</u></b> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></b> Svi koji nisu prethodno u tablici navedeni
<b><u>Drugi mikroorganizmi</u></b> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

\* Klinička djelotvornost dokazana je za osjetljive izolate kod odobrenih kliničkih indikacija

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

(\$): Prirodna srednja osjetljivost bez stečenog mehanizma rezistencije

(1): Provedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom spora *Bacillus anthracis*; ove studije pokazuju da ako se započne terapija antibioticima brzo nakon izlaganja, ne dolazi do pojave bolesti ukoliko je liječenje provedeno s ciljem smanjivanja broja spora u organizmu ispod infektivne doze. Preporučena primjena kod ljudi temelji se primarno na *in-vitro* osjetljivosti te na podacima pokusa na životinjama i na ograničenim podacima primjene kod ljudi. Dvomjesečno liječenje odraslih osoba oralnim ciprofloksacinom u dozi od 500 mg dva puta na dan smatra se učinkovitim u prevenciji infekcije antraksom kod ljudi. Liječnici bi trebali slijediti nacionalne i/ili međunarodne dokumente koncenzusa u vezi liječenja antraksa.

(2): Meticilin-rezistentni *S. aureus* vrlo često pokazuje istodobnu rezistenciju prema fluorokinolonima. Stopa rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% kod svih vrsta stafilokoka te je obično viša kod nozokomijalnih izolata.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene pojedinačnih doza tableta ciprofloksacina od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se brzo i opsežno apsorbira, uglavnom iz tankog crijeva. Serumski koncentracija najviša je od jedan do dva sata nakon primjene lijeka.

Pojedinačne doze od 100 – 750 mg, dosežu maksimalnu koncentraciju u serumu ( $C_{max}$ ) između 0,56 i 3,7 mg/l. Koncentracije u serumu povećavaju se proporcionalno s povišenjem doze do 1000 mg. Apsolutna bioraspoloživost približno je 70 do 80 %.

Oralna doza od 500 mg koja se uzimala svakih 12 sati postiže površinu ispod krivulje koncentracije u serumu-vremena (AUC) koja je jednaka površini koja se postiže intravenskom infuzijom 400 mg ciprofloksacina apliciranog tijekom 60 minuta svakih 12 sati.

### Distribucija

Vežanje ciprofloksacina za proteine u plazmi je nisko (20–30%). Ciprofloksacin se velikim dijelom nalazi u plazmi u neioniziranom obliku te u stanju dinamičke ravnoteže ima veliki volumen distribucije od 2-3 l/kg tjelesne težine. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u raznim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tekućina, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto biopsijom), sinusi, upalne lezije (kantaridna blister tekućina) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrij) gdje ukupne koncentracije premašuju one koje se postižu u plazmi.

### Biotransformacija

Pronađene su male koncentracije 4 metabolita, koji su identificirani kao: desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti *in vitro* pokazuju antimikrobnu aktivnost koja je manja u odnosu na osnovni spoj.

Poznato je da je ciprofloksacin umjereni inhibitor CYP 450 1A2 izoenzima.

### Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega i u manjoj mjeri stolicom. Poluvrijeme eliminacije iz seruma zdravih osoba s normalnom funkcijom bubrega je približno 4 – 7 sati.

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)		
	Oralna primjena	
	Mokraća	Stolica
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 između 480 i 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Teško oštećenje funkcije bubrega dovodi do produljenja poluvremena eliminacije ciprofloksacina na 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom se pripisuje aktivnoj transintestinalnoj sekreciji i metabolizmu. 1% doze izlučuje se putem žuči. Ciprofloksacin je prisutan u žuči u visokim koncentracijama.

### Pedijatrijski bolesnici

Podaci o farmakokinetici kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U studiji kod djece,  $C_{max}$  i AUC nisu ovisili o dobi (iznad jedne godine starosti). Nije primijećen značajan porast  $C_{max}$  i AUC nakon višestrukih doza (10 mg/kg tri puta dnevno). Kod 10 djece s teškom sepsom,  $C_{max}$  je bio 6,1 mg/l (raspon 4,6–8,3 mg/L) nakon jednosatne intravenske infuzije 10 mg/kg kod djece mlađe od jedne godine u usporedbi sa 7,2 mg/l (raspon 4,7–11,8 mg/l) kod djece između 1 i 5 godina starosti.

AUC vrijednosti bile su 17,4 mg\*h/l (raspon 11,8 – 32,0 mg\*h/l) te 16,5 mg\*h/l (raspon 11,0 – 23,8 mg\*h/l) u odnosnim dobnim skupinama.

Navedene vrijednosti se nalaze unutar raspona zabilježenog kod odraslih pri terapijskim dozama. Na temelju analize farmakokinetike populacije kod pedijatrijskih bolesnika s različitim infekcijama, predviđeni srednji poluživot kod djece je u prosjeku 4 - 5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije je u rasponu od 50 do 80%.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponavljanih doza, kancerogenog potencijala ili toksičnosti na reprodukciju. Kao i niz drugih kinolona, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja, kod

klinički relevantnih razina izloženosti. Podaci o fotomutagenosti/fotokancerogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorigeni učinak ciprofloksacina *in vitro* i u pokusima na životinjama. Ovaj učinak se može usporediti s onim od drugih inhibitora giraza.

#### Utjecaj lijeka na zglobove

Kao što je zabilježeno i kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin kod fizički nezrelih životinja uzrokuje oštećenje velikih zglobova koji nose težinu tijela. Stupanj oštećenja hrskavice ovisi o dobi, vrsti i dozi; oštećenje se može smanjiti rasterećivanjem zglobova. Studije na odraslim životinjama (štakor, pas) ne pokazuju lezije na hrskavici. U studiji na mladim biglovima, ciprofloksacin je uzrokovao ozbiljne promjene zglobova nakon dva tjedna primjene terapijskih doza, koje su bile prisutne i nakon 5 mjeseci.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra:

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat (vrst A)  
povidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
stearatna kiselina  
magnezijev stearat  
karmelozanatrij, umrežena

#### Ovojnica:

hipromeloza  
makrogol 6000  
talk  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati u originalnom pakiranju, zaštićen od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 filmom obloženih tableta od 500 mg u (PP/Al) blisteru  
10 filmom obloženih tableta od 500 mg u (PVC/Al) blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-293144191

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

25. travnja 2008./13. prosinca 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. ožujka 2022.