

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

△ Ciprinol 250 mg filmom obložena tableta

△ Ciprinol 500 mg filmom obložena tableta

ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg ili 500 mg ciprofloksacina kao 297 mg ili 594 mg ciprofloksacin hidrohlorida.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

250 mg: bijele, okrugle tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na jednake polovine.

500 mg: bijele, ovalne tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na jednake polovine.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Terapijske indikacije

Ciprinol filmom obložene tablete su indicirane za liječenje sljedećih infekcija (pogledajte poglavlja 4.4 i 5.1). Posebnu pažnju treba obratiti na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin prije započinjanja terapije.

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

Odrasli

- Infekcije donjeg respiratornog trakta koje uzrokuju gram-negativne bakterije
- egzacerbacije hronične opstruktivne plućne bolesti
Kod egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća, ciprofloksacin treba primjenjivati samo ako se smatra neprikladnom primjena drugog antibakterijskog lijeka koji se često preporučuje za liječenje ovih infekcija.
- bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija
- upala pluća
- Hronična gnojna upala srednjeg uha
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa osobito onog koji uzrokuju gram-negativne bakterije
- Infekcije urinarnog trakta
- nekomplikirani akutni cistitis

Kod nekomplikiranog akutnog cistitisa ciprofloksacin treba primjenjivati samo ako se smatra neprikladnom primjena drugog antibakterijskog lijeka koji se često preporučuje za liječenje ovih infekcija.

- akutni pijelonefritis
- komplicirane infekcije urinarnog trakta
- bakterijski prostatitis
- Infekcije genitalnog trakta
- Gonokokalni uretritis i cervicitis zbog osjetljivosti *Neisseria gonorrhoeae*
- Epididimoorhitis uključujući slučajeve izazvane susceptible osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Pelvične upalne bolesti uključujući slučajeve izazvane susceptible osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije gastrointestinalnog trakta (npr. proljev na putovanju)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva koje uzrokuju gram-negativne bakterije
- Maligni eksterni otitis

1.3.1	Ciprofloxacina
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- Infekcije kosti i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija koje uzrokuje *Neisseria meningitidis*
- Inhalacija uzročnika antraksa (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje)

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

Djeca i adolescenti

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

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

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

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

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (moguće uključeno početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjeg respiratornog trakta		500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	7 do 14 dana
	Hronična gnojna upala srednjeg uha	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	7 do 14 dana
	Maligni eksterni otitis	750 mg dvaput dnevno	28 dana sve do 3 mjeseca
Infekcije urinarnog trakta (vidi dio 4.4)	Nekomplicirani akutni cistitis	250 mg dvaput dnevno do 500 mg dvaput dnevno	3 dana
		Kod žena u premenopauzi može se upotrijebiti jednokratna doza od 500 mg	
	Komplicirani cistitis, akutni pijelonefritis	500 mg dvaput dnevno	7 dana

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	Komplicirani pijelonefritis	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	Najmanje 10 dana, može se nastaviti do preko 21 dan u nekim specifičnim okolnostima (kao što je apsces)
	Bakterijski prostatitis	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	2 do 4 sedmice (akutni) do 4 do 6 sedmica (kronični)
Infekcije genitalnog trakta	Gonokokalni uretritis i cervicitis uzrokovani osjetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg kao jednokratna doza	1 dan (jednokratna doza)
	Epididimoorhitis i infektivne bolesti zdjelice uzrokovani osjetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	Najmanje 14 dana
Infekcije gastrointestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana bakterijskim uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip I i empirijsko liječenje teških proljeva na putovanju	500 mg dvaput dnevno	1 dan
	Dijareja uzrokovana <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dvaput dnevno	5 dana
	Dijareja uzrokovana s <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvaput dnevno	3 dana
	Tifoidna groznica	500 mg dvaput dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije koje uzrokuju gram-negativne bakterije	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	5 do 14 dana
	Infekcije kože i mekog tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	maks. 3 mjeseca
Liječenje neutropenijskih bolesnika koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin treba davati istovremeno sa odgovarajućim antibakterijskim sredstvom (ili više njih) u skladu sa službenim smjernicama.		500 mg dvaput dnevno do 750 mg dvaput dnevno	Liječenje treba nastaviti nakon cijelog perioda neutropenije
Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg kao jednokratna doza	1 dan (jednokratna doza)
Profilaksa nakon inhalacije uzročnika antraksa i kurativno liječenje osoba sposobnih za liječenje oralnim putem kad je to klinički prikladno. Davanje lijeka treba početi što je prije moguće nakon suspektog ili potvrđenog izlaganja.		500 mg dvaput dnevno	60 dana nakon potvrđenog izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (moguće uključeno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno s maksimumom 750 mg po dozi.	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis	10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno do 20 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno s maksimumom od 750 mg po dozi.	10 do 21 dana
Profilaksa nakon inhalacije uzročnika antraksa i kurativno liječenje osoba sposobnih za liječenje oralnim putem kad je to klinički prikladno. Davanje lijeka treba početi što je prije moguće nakon suspektog ili potvrđenog izlaganja.	10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno do 15 mg/kg tjelesne težine s maksimumom od 500 mg po dozi.	60 dana od potvrđenog izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	20 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno s maksimumom od 750 mg po dozi.	U skladu s vrstom infekcije

Stariji bolesnici

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

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije

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

Klirens kreatinina [ml/min/1,73m ²]	Kreatinin u serumu [μmol/l]	Oralne doze [mg]
> 60	<124	Pogledaj uobičajene doze.
30 - 60	124 - 168	250-500 mg svakih 12 h
< 30	>169	250-500 mg svakih 24 h
Bolesnici na hemodijalizi	>169	250-500 mg svakih 24 h (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	250-500 mg svakih 24 h

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

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

Način davanja

Tablete treba progutati bez žvakanja s tekućinom. Mogu se uzeti neovisno o hrani. Ako se uzmu na prazan želudac, aktivna supstanca se brže apsorbira. Ciprofloksacin tablete mogu se uzimati uz obroke koji sadrže mliječne proizvode ili pića obogaćena mineralima. Međutim, ciprofloksacin tablete se ne smiju uzimati u isto vrijeme s mliječnim proizvodima (npr. mlijeko, jogurt) ili pićima obogaćenim mineralima (npr. kalcijem obogaćenim sokom naranče). Ovi proizvodi ili pića uzimaju se sami i odvojeno od obroka. Stoga se ciprofloksacin tablete trebaju uzimati ili 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon mliječnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima kada se ti proizvodi i pića uzimaju sami i odvojeno od obroka, kao što se preporučuje za lijekove koji sadrže kalcij (vidjeti dio 4.5, dio Hrana i mliječni proizvodi).

U teškim slučajevima ili ako je bolesnik nesposoban uzimati tablete (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani) preporučuje se liječenje intravenoznim ciprofloksacinom, sve dok ne bude moguć prijelaz na oralno davanje.

Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti bilo kada, ali ne kasnije od 6 sati prije sljedeće planirane doze.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Ako do sljedeće doze preostane manje od 6 sati, propuštenu dozu ne treba uzeti i liječenje je potrebno nastaviti kako je propisano sa sljedećom planiranom dozom. Ne smiju se uzimati dvostruke doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na druge kinolone ili na bilo koju pomoćnu supstancu (pogledajte poglavlje 6.1).
- Istovremeno davanje ciprofloksacina i tizanidina (pogledajte poglavlje 4.5).

4.4 Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su imali ozbiljne nuspojave u prošlosti kad su uzimali kinolone ili lijekove koji sadržavaju kinolon ili fluorokinolon (pogledajte odjeljak 4.8). Liječenje ovih bolesnika ciprofloksacinom treba uvoditi samo u nedostatku opcija alternativnog liječenja i nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika (također pogledajte odjeljak 4.3).

Teške infekcije i miješane infekcije gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za liječenje teških infekcija i infekcija koju je možda izazvana gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod takvih infekcija ciprofloksacin se mora davati istovremeno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvima.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije genitalnog trakta

Gonokoknog uretritisa, cervicitisa, epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti uzrokovane, na fluorokinolone rezistentnom, izolati bakterije *Neisseria gonorrhoeae*.

Stoga, ciprofloksacin se smije koristiti za liječenje gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ukoliko se može isključiti *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin.

Za epididimoorhitis i upalnu bolest zdjelice, ciprofloksacin treba davati istovremeno sa drugim odgovarajućim antibakterijskim sredstvom (npr. cefalosporin), osim ako se na ciprofloksacin rezistentna *Neisseria gonorrhoeae* može isključiti. Ako se nakon 3 dana ne postigne kliničko poboljšanje, terapiju treba ponovo razmotriti.

Infekcije urinarnog trakta

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

Očekuje se da je jednokratna doza ciprofloksacina, koja se može koristiti kod nekomplikovanog cistitisa kod žena u premenopauzi, povezana sa manjom učinkovitošću nego duže trajanje liječenja. Ovo se sve više treba uzimati u obzir, pošto se povećava stepen rezistencije *Escherichia coli* na kinolone.

Intraabdominalne infekcije

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

Proljev na putovanju

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

Infekcija kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba upotrebljavati u kombinaciji sa ostalim antimikrobnim sredstvima, ovisno o rezultatima mikrobiološke dokumentacije.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Inhalacija sporama antraksa

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

Pedijatrijska populacija

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

Ciprofloksacin uzrokuje artropatiju u nosivim zglobovima nezrelih životinja. Podaci o neškodljivosti iz randomizirane, dvostruko-slijepa studije o primjeni ciprofloksacina kod djece (ciprofloksacin: n = 335, srednja dob = 6,3 godine; komparativna grupa: n = 349, srednja dob = 6,2 godine; raspon dobi: 1 do 17 godina) pokazuju učestalost, zbog suspektne veze s lijekom, nastale artropatije (prepoznate pomoću kliničkih znakova i simptoma) 42 dana, od 7,2% i 4,6%. Učestalost artropatije zbog lijeka kod 1-godišnjeg daljnjeg davanja bila je 9,0 % i 5,7 %. Porast slučajeva artropatije zbog suspektne veze sa lijekom, nakon tog vremena nije bio statistički signifikantan između grupa. Liječenje treba započeti samo nakon pažljive evaluacije odnosa dobrobit/rizik, zbog mogućih neželjenih efekata na zglobovima i/ili okolnom tkivu.

Bronhopulmonalna infekcija kod cistične fibroze

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

Komplicirane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

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

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

Druge specifične teške infekcije

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

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

Preosjetljivost

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

Produljene, onesposobljujuće i potencijalno ozbiljne nuspojave

Vrlo rijetki slučajevi produljenih (trajanje mjesecima ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite, ponekad multiple tjelesne sustave (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetila) prijavljeni su u bolesnika koji primaju kinolone ili fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i preegzistentnim faktorima rizika. Primjenu levofloksacina treba odmah prekinuti kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave, a bolesnicima treba savjetovati da se posavjetuju s liječnikom koji im je propisao lijek.

Tendinitis i ruptura tetive

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

Upala tetive i ruptura tetive (osobito Ahilove tetive, ali nije ograničeno na Ahilovu tetivu), ponekad obostrano, mogu se pojaviti već unutar 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

zabilježeno je da su se pojavile čak i do nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8.). Rizik pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, u bolesnika s presatkom solidnog organa i onih koji se istovremeno liječe kortikosteroidima. Zato je nužno izbjegavati istovremenu primjenu kortikosteroida.

Kod prvih znakova tendinitisa (npr. bolno oticanje, upala), liječenje ciprofloksacinom mora biti prekinuto te je potrebno razmotriti alternativno liječenje. Zahvaćeni ud(ove) treba odgovarajuće liječiti (npr. imobilizacijom). Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati u slučaju pojave znakova tendinopatije.

Bolesnici s mijastenijom gravis

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

Aneurizma i disekcija aorte, insuficijencija srčanog zaliska

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

Fluorokinolone treba zato primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika te nakon uzimanja u obzir drugih terapijskih opcija u bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom aneurizmatičke bolesti or congenital heart valve disease, ili u bolesnika kojima je dijagnosticirana preegzistentna aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u prisustvu drugih faktora rizika ili predisponirajućih stanja

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr.
 - poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-Danlosov sindrom,
 - Turnerov sindrom, Behcetova bolest, hipertenzija, reumatoidni artritis) ili dodatno
 - za aneurizmu i disekciju aorte (npr. krvožilni poremećaji kao što su Takayasuov arteritis ili
 - arteritis divovskih stanica ili poznata ateroskleroza ili Sjögrenov sindrom) ili dodatno
 - za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. infektivni)
- Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu. U slučaju iznenadne boli u abdomenu, prsima ili leđima, bolesniku treba savjetovati da se odmah javi liječniku na odjelu hitne pomoći. Bolesnike je potrebno savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju akutne dispneje, nove pojave palpitacija srca ili razvoja edema abdomena ili donjih ekstremiteta.

Poremećaji vida

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

Fotosenzitivnost

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

Napadaji

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

Periferna neuropatija

Slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koji dovode do parestezije, hipoestezije, disestezija ili slabosti prijavljeni su u bolesnika koji su primali kinolone ili fluorokinolone. Bolesnicima koji se liječe ciprofloksacinom treba savjetovati da odmah obavijeste svojeg liječnika prije nastavljanja liječenja ako se razviju simptomi neuropatije kao što su bol, žarenje, trnci, obamrlost ili slabost, kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (pogledajte odjeljak 4.8).

Psihičke reakcije

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Psihičke reakcije mogu se pojaviti već nakon prvog davanja ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu napredovati do samoozljeđivanja. Ako se pojave depresija, psihotične reakcije, misli ili ponašanje vezano za samoubojstvo potrebno je prekinuti primjenu ciprofloksacina.

Bolesti srca

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

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

Stariji pacijenti i žene mogu biti više osjetljivi na lijekove koji produžuju QT interval. Zbog toga, oprez je potreban prilikom primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin, kod ovih pacijenata. (Videti odjeljak 4.2. Stariji pacijenti, odjeljak 4.5, odjeljak 4.8, odjeljak 4.9).

Disglikemija

Kao i kod svih kinolona, prijavljeni su poremećaji glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (pogledajte odjeljak 4.8), obično u starijih dijabetičara koji se istovremeno liječe oralnim hipoglikemičkim lijekovima (npr. glibenklamidom) ili inzulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi dijabetičkih pacijenata.

Gastrointestinalni sistem

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

Bubrezi i urinarni sistem

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

Pogoršanje renalne funkcije

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

Hepatobilijarni sistem

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

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

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

Rezistencija

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

Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i zato može povećati serumsku koncentraciju istovremeno danih lijekova koje se metaboliziraju tim enzimom (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Zbog toga je potrebno kod bolesnika koji uz te lijekove istovremeno uzimaju

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

ciprofloksacin brižno promatrati kliničke znakove predoziranja, a također se može pokazati potreba za određivanjem koncentracije u serumu (npr. teofilina) (pogledajte poglavlje 4.5). Istovremeno davanje ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirano.

Metotreksat

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

Interakcija sa testovima

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

4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Učinak drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi koji produžavaju QT interval

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

Nastanak helatnog kompleksa

Istovremeno davanje ciprofloksacina (oralno) i lijekova koji sadržavaju multivalentne katione i nadomjestke minerala (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimerna fosfatna veziva (npr. Sevelamer, ili lantan karbonat), sukralfat ili antacide i visoko puferirane lijekove (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, smanjuju apsorpciju ciprofloksacina. Posljedično, ciprofloksacin treba davati ili 1 - 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon tih lijekova. Restrikcija se ne odnosi na antacide koji spadaju u razred blokatora H₂-receptora.

Hrana i mliječni proizvodi

Kalcij u hrani, kao dio jela, ne utječe signifikantno na (oralnu) apsorpciju lijeka. Stoga se ciprofloksacin tablete mogu uzimati uz obroke koji sadrže mliječne proizvode ili pića obogaćena mineralima. 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 ipak može smanjiti.

Stoga treba izbjegavati istodobnu upotrebu mliječnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima, samih i odvojeno od obroka, s tabletama ciprofloksacina, a tablete ciprofloksacina treba koristiti ili 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon mliječnih proizvoda ili pića obogaćenih mineralima, ako se ovi proizvodi i pića uzimaju sami i odvojeno od obroka, kao što je preporučeno za lijekove koji sadrže kalcij (vidjeti dio 4.2.).

Vidi također dio iznad „Stvaranje kelatnih kompleksa“.

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava apsorpciju ciprofloksacina (oralna primjena) što rezultira kraćim vremenom za dostizanje maksimalnih plazma koncentracija. Nisu zabilježeni efekti na biološku raspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primjena lijekova koji sadrže ciprofloksacin i omeprazol rezultira u blagoj redukciji C_{max} i AUC ciprofloksacina

Učinak ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

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

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećana serumska koncentracija tizanidina povezana je s naglašenim hipotenzivnim i sedativnim učinkom.

Metotreksat

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

Teofilin

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

Ostali derivati ksantina

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

Fenitoin

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

Ciklosporin

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

Oralni antikoagulansi

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

Duloksetin

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

Ropinirol

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

Lidokain

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

Klozapin

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

Sildenafil

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

C_{max} i AUC sildenafila je bilo povećano ca. dva puta kod zdravih dobrovljaca nakon primjene oralne doze od 50 mg koja je primjenjena istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Zbog toga, oprez je potreban prilikom propisivanja ciprofloksacina istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir odnos rizika i benefita.

Agomelatin

U kliničkim ispitivanjima je dokazano da fluvoksamin, kao jaki inhibitor izoenzima CYP450 1A2, snažno inhibira metabolizam agomelatina što rezultira 60-erostrukim povećanjem izloženosti na agomelatin. Iako nema dostupnih podataka o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom koji je umjereni inhibitor CYP450 1A2, slični učinci se mogu očekivati nakon istovremene primjene (vidjeti dio 'Citokrom P450' u odjeljku 4.4).

Zolpidem

Budući da istovremena primjena ciprofloksacina može povisiti razine zolpidema u krvi, istovremena primjena se ne preporučuje.

4.6 Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

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

4.8 Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su mučnina i proljev.

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

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Podjela po organskim sistemima	Česta ≥ 1/100 do < 1/10	Manje česta ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rijetka ≥ 1/10 000 do < 1/1 000	Veoma rijetka < 1/10 000	Učestalost nepoznata (ne može se odrediti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Superinfekcija gljivicama			
Bolesti krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Thrombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (opasna za život) Depresija koštane srži (opasna za život)	
Endokrini poremećaji					Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
Bolesti imunološkog sistema			Alergijska reakcija Alergijski edem / angioedem	Anafilaktička reakcija Anafilaktički šok (opasan za život) (pogledajte poglavlje 4.4) Reakcija slična serumskoj bolesti	
Bolesti metabolizma i prehrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (vidjeti odjeljak 4.4)		Hypoglycaemic coma (see section 4.4)
Psihijatrijske bolesti*		Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Konfuzija i dezorijentacija Anksiozne reakcije Nenormalni snovi Depresija (potencijalno kulminirajuće do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida i izvršenja suicida (pogledajte poglavlje 4.4) Halucinacije	Psihotične reakcije (potencijalno kulminirajuće do suicidalnih ideja/misli ili pokušaja suicida i izvršenja suicida (pogledajte poglavlje 4.4)	Manija, uključujući Hipomaniju
Bolesti nervnog sistema*		Glavobolja Omaglica Poremećaji spavanja Poremećaji kušanja	Parestezija i Dizestezijska Hipoestezijska Tremor Napadaji (pogledajte poglavlje 4.4) Vrtoglavica	Migrena Poremećaji koordinacije Poremećaji hoda Poremećaji olfaktornih živaca Intrakranijalna Hipertenzija, i moždani pseudotumor	Periferna Neuropatija, polineuropatija (pogledajte poglavlje 4.4)
Bolesti oka*			Poremećaji vida	Poremećaj prepoznavanja boja	
Bolesti uha i labirinta*			Tinitus Gubitak sluha /		

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

				mijastenije gravis (pogledajte poglavlje 4.4)	
Bolesti bubrega i urinarnog trakta		Oštećenje bubrežne funkcije	Zatajivanje bubrega Hematurija Kristalurija (pogledajte poglavlje 4.4) Tubulointersticijski nephritis		
Opšti poremećaji i uslovi na mjestu davanja*		Astenija Vrućica	Edem Znojenje (hiperhidroza)		
Istraživanja		Povećanje alkalne fosfataze u krvi	Povećana amilaza		Internacionalni omjer normalizacije (kod pacijenata tretiranih sa Vitaminom K

*Vrlo rijetki slučajevi produljenih (do nekoliko mjeseci ili godina), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite, ponekad multiple razrede organskih sustava i osjetila (uključujući reakcije kao što su tendonitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, smetnje u hodu, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgija, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, tjeskobu, napadaje panike, depresiju i suicidalne ideje), oslabljeno pamćenje i koncentracija, oštećenje sluha, vida, okusa i mirisa) prijavljeni su u vezi primjene kinolona i fluorokinolona u nekim slučajevima neovisno o preegzistentnim faktorima rizika (pogledajte odjeljak 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

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

4.9 Predoziranje

Postoji izvještaj da je predoziranje od 12 g dovelo do blagih simptoma toksičnosti. Također postoji izvještaj da je akutno predoziranje od 16 g prouzročilo akutno bubrežno zatajivanje.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Simptome prevelike doze čine vrtoglavica, tremor, glavobolja, umor, napadaji, halucinacije, smušenost, abdominalne tegobe, oštećenja bubrežne i jetrene funkcije, kao i kristalurijska te hematurija. Prijavljena je reverzibilna bubrežna toksičnost.

Pored rutinskih mjera hitne pomoći, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije, uključujući pH i aciditet urina ukoliko je potrebno da se spriječi kristalurijska. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski

smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja. Bolesnika treba dobro hidrirati. Samo mala količina ciprofloksacina (<10%) izlučuje se hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

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

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: fluorokinoloni, ATC šifra: J01MA02.

Mehanizam djelovanja:

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

PK/PD omjer:

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

Mehanizam rezistencije:

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

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

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

Spektar antibakterijske aktivnosti

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

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osjetljivi (Susceptible)	Otporni (Resistant)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Kritične tačke neovisne o vrsti *	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus spp.* - kritična tačka za ciprofloksacin, povezana uz liječenje visokom dozom.
 * Kritične tačke neovisne o vrsti određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o MIC distribuciji pojedine vrste. One su primjenjive samo za vrste za koje ne postoji kritična tačka

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

specifična za vrstu te nisu za one vrste gdje se ne preporučuje testiranje osjetljivosti.

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

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

VEĆINA OSJETLJIVIH VRSTA
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi <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>
Anaerobni mikroorganizmi <i>Mobiluncus</i>
Drugi mikroorganizmi <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE ZA KOJE STEČENA REZISTENCIJA MOŽE BITI PROBLEM
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. * (2)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
Anaerobni mikroorganizmi <i>Peptostreptococcus</i> spp.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

5.2 Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Nakon oralnog davanja jednokratne doze od 250 mg, 500 mg i 750 mg ciprofloksacina u tabletama, ciprofloksacin se apsorbira brzo i ekstenzivno, uglavnom iz tankog crijeva, a maksimum koncentracije u serumu dostiže 1 - 2 sata kasnije.

Jednokratna doza od 100 - 750 mg daje maksimum serumske koncentracije (C_{max}) između 0,56 i 3,7 mg/l. Koncentracije u serumu rastu proporcionalno s dozama do 1000 mg. Apsolutna bioraspoloživost je oko 70 - 80 %.

Oralna doza od 500 mg davana svakih 12 sati stvara prostor ispod krivulje serumska koncentracija-vrijeme (AUC) ekvivalentnu onoj koju stvara intravenozna infuzija od 400 mg ciprofloksacina davana preko 60 minuta svakih 12 sati.

Distribucija

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

Metabolizam

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

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

Eliminacija

Ciprofloksacin se obilno izlučuje preko bubrega i u manjoj količini stolicom. Poluvrijeme života serumske eliminacije kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom iznosi u prosjeku 4-7 sati.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Ž

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)		
	Oralno davanje	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

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

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

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Tolerancija zglobova

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Pomoćne supstance

Jezgra tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
natrij škrob glikolat (tip A)
povidon
kroskarmeloza natrij (E468)
bezvodni koloidni silicij dioksid
magnezij stearat (E572)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Film-ovojnica

hipromeloza (E464)
talk (E553b)
titan dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

5 godina

6.4 Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Blister (Al-folija, PVC/PVDC folija): 10 filmom obloženih tableta (1 blister po 10 tableta).

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

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

Ciprinol, 10 x 250 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-13347/24 od 22.10.2025.

Ciprinol, 10 x 500 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-13348/24 od 22.10.2025.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.10.2025.