

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

Δ CIPROZAD
film tableta 250 mg

Δ CIPROZAD
film tableta 500 mg

ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

CIPROZAD film tablete 250 mg
Svaka tableta sadrži 250 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin hidrohlorida.

CIPROZAD film tablete 500 mg
Svaka tableta sadrži 500 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin hidrohlorida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

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

Potrebno je razmotriti službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Odrasli

- Infekcije donjeg dišnog sistema uzrokovane gram-negativnim bakterijama
 - egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti
 - bronho-pulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi ili bronhiektazijama
 - upala pluća
- Hronični supurativni otitis media
- Akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa, osobito ako su uzrok gram-negativne bakterije
- Infekcije mokraćnog sistema
- Infekcije spolnog sistema:
 - Gonokokni uretritis i cervicitis zbog osjetljivosti *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididimo-orhitis uključujući i slučajeve čiji je uzročnik *Neisseria gonorrhoeae*
 - Upalna bolest zdjelice uključujući slučajeve uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*

U slučaju gore navedenih infekcija spolnog sistema, ukoliko se sumnja ili zna da su uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*, osobito je važno imati podatke o lokalnoj prevalenciji otpornosti na ciprofloksacin te potvrditi osjetljivost na temelju laboratorijskog testiranja.

- Infekcije probavnog sistema (npr. proljev na putovanju)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane gram-negativnim bakterijama
- Otitis externa maligna
- Infekcije kosti i zglobova
- Liječenje infekcija kod bolesnika s neutropenijom

- Profilaksa infekcija kod bolesnika s neutropenijom
- Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Neisseria meningitidis*
- Inhalacijski antraks (postekspozicijska profilaksa i kurativno liječenje)

Djeca i adolescenti

- Bronho-pulmonarne infekcije u cističnoj fibrozi uzrokovane s *Pseudomonas aeruginosa*
- Komplikirane infekcije mokraćnog sistema i pijelonefritis
- Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje).

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

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

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

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

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

Indikacije		Dnevna doza (mg)	Trajanje terapije (potencijalno uključujući početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjeg respiratornog trakta		500-750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija hroničnog sinusitisa	500-750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
	Hronični supurativni otitis media	500-750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
	Otitis externa maligna	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije urinarnog trakta	Nekomplicirani cistitis	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana; Kod žena u menopauzi može se primjenjivati jednokratna doza od 500 mg.
	Komplicirani cistitis, nekomplicirani pijelonefritis	500 mg 2 puta na dan	7 dana
	Komplicirani pijelonefritis	500-750 mg dva puta dnevno	najmanje 10 dana, u nekim okolnostima (kao što je apces) može se nastaviti i duže od 21 dan
	Prostatitis	500-750 mg dva puta dnevno	2-4 sedmice (akutni), 4-6 sedmica (hronični)

Infekcije spolnih organa	Gonokokni uretritis i cervicitis	500 mg jednokratno	1 dan (1 doza)
	Epididimo- orhitis i upalna bolest zdjelice	500-750 mg dva puta na dan	najmanje 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova	Osteomijelitis	500-750 mg dva puta na dan	maksimalno 3 mjeseca
Infekcije probavnog sistema i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana bakterijama uključujući <i>Shigella spp.</i> osim sa <i>Shigella dysenteriae</i> tip I te empirijsko liječenje teškog proljeva na putovanju	500 mg dva puta dnevno	1 dana
	Dijareja uzrokovana sa <i>Shigella dysenteriae</i> tip I	500 mg dva puta na dan	5 dana
	Dijareja uzrokovana sa <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	Trbušni tifus	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije Gram-negativnim bakterijama	500-750 mg dva puta na dan	5-14 dana
Infekcije kože i potkožnog tkiva		500-750 mg dva puta na dan	7-14 dana
Liječenje infekcija ili profilaksa infekcija u bolesnika sa neutropenijom. Ciprofloksacin treba primjenjivati istodobno sa odgovarajućim antibakterijskim lijekovima u skladu sa službenim smjernicama.		500-750 mg dva puta na dan	Terapiji treba provoditi tijekom čitavog perioda trajanja neutropenije.
Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg jednokratno	1 dan (1 doza)
Inhalacijski antrax-profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje u osoba koje mogu primati terapiju oralnim putem, kada je to klinički prikladno. Primjenu lijeka treba započeti što prije nakon sumnje ili potvrđene izloženosti.		500 mg dva puta dnevno	60 dana nakon potvrđene izloženosti bakteriji <i>Bacillus anthracis</i>

Djeca i adolescenti

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

Stariji bolesnici

Određivanje doze u starijih bolesnika zavisi od težine bolesti i klirensa kreatinina.

Bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega

Doziranje u ovih pacijenata zavisi od vrijednosti klirensa kreatinina.

Klirens kreatinina (ml/min/1,73m ²)	Serumski kreatinin (μmol/l)	Doza (mg)
> 60	<124	Vidi uobičajeno doziranje.
30-60	124-168	250 - 500 mg svakih 12 sati
<30	>169	250 - 500 mg svakih 24 sata
Bolesnici na hemodijalizi	>169	250 - 500 mg svakih 24 sata (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	250 - 500 mg svakih 24 sata

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, nije potrebna prilagodba doze.

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

Način primjene

Tablete treba bez žvakanja progutati s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obrocima. Ako se tableta uzima na prazan želudac, djelatna tvar se brže apsorbira.

Ove tablete se ne bi trebale uzimati zajedno s mliječnim proizvodima (npr. mlijeko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od naranče obogaćen kalcijem) (vidi dio 4.5).

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

4.3. Kontraindikacije

- ▣ Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge kinolone ili bilo koju pomoćnu tvar lijeka (vidi dio 6.1)
- ▣ Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina (vidi dio 4.5).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

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

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije spolnog sistema

Epididimo-orchitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* otpornom na fluorokinolone. Ciprofloksacin treba primijeniti istodobno s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom, osim ako se može isključiti *Neisseria gonorrhoeae* otporna na ciprofloksacin. Ukoliko se nakon 3 dana liječenja ne postigne kliničko poboljšanje, liječenje treba preispitati.

Infekcije urinarnog sistema

Rezistencija *Escheria coli*, najčešćeg patogena koji izaziva infekcije urinarnog trakta, na fluorohinolone varira unutar Europske Unije. Propisivačima se savjetuje da uzmu u obzir lokalnu prevalencu rezistencije *Escherichia coli* na fluorohinolone.

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 na *Escherichia coli* na hinolone.

Intraabdominalne infekcije

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

Proljevanje na putovanju

Pri izboru ciprofloksacina treba uzeti u obzir informaciju o otpornosti na ciprofloksacin kod važnih patogena u zemljama koje se posjećuje.

Infekcije kosti i zglobova

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

Inhalacijski antraks

Primjena u ljudi se zasniva na podacima o in-vitro osjetljivosti te na eksperimentalnim podacima kod životinja zajedno s ograničenim podacima u ljudi. Nadležan liječnik treba uzeti u obzir nacionalne i/ili internacionalne smjernice o liječenju antraksa.

Djeca i adolescenti

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

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

Bronho-pulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi

Klinička ispitivanja su uključivala djecu i adolescente u dobi između 5 i 17 godina. Iskustva su oskudnija u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina.

Komplicirane infekcije mokraćnog sistema i pijelonefritis

Liječenje infekcija mokraćnog sistema ciprofloksacinom može doći u obzir ako se ne može primijeniti drugo liječenje te treba biti bazirano na rezultatima mikrobiološke analize. Klinička ispitivanja su uključivala djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina.

Ostale specifične teške infekcije

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

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

Preosjetljivost

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

Mišićno-koštani sistem

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

Kod primjene ciprofloksacina, već unutar 48 sati liječenja, može doći do tendinitisa i ruptur tetive (osobito Ahilove tetive), ponekad obostrane.

Rizik od tendinopatije može biti povećan u starijih bolesnika ili u bolesnika istodobno liječenih kortikosteroidima (vidi dio 4.8).

Pri pojavi bilo kojeg znaka tendinitisa (npr. bolni otok, upala), liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti. Potrebno je mirovanje zahvaćenog uda.

Ciprofloksacin treba koristiti s oprezom u bolesnika s mijastenijom gravis (vidi dio 4.8).

Fotoosjetljivost

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

Središnji živčani sistem

Poznato je da su kinoloni okidači za epileptičke napadaje te snižavaju prag nastanka napada.

Ciprofloksacin treba koristiti s oprezom u bolesnika sa poremećajima središnjeg živčanog sistema koji mogu biti predisponirani za epileptičke napadaje. Ukoliko se pojave napadaji, liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti (vidi dio 4.8). Nakon primjene ciprofloksacina mogu se pojaviti psihičke reakcije, ponekad već nakon prve doze lijeka. U rijetkim slučajevima, depresija i psihoza mogu napredovati do samougrožavajućeg ponašanja. U tim slučajevima, liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti.

U bolesnika liječenih ciprofloksacinom zabilježeni su slučajevi polineuropatije (na temelju neuroloških simptoma kao što su bol, žarenje, poremećaji osjeta ili mišićna slabost, sami ili u kombinaciji).

Liječenje ciprofloksacinom treba prekinuti u bolesnika kod kojih se pojave simptomi neuropatije, uključujući bol, žarenje, trnci, obamrlost i/ili slabost kako bi se spriječio razvoj ireverzibilnog stanja (vidi dio 4.8).

Poremećaji srca

Potreban je oprez prilikom primjene fluorohinolona uključujući ciprofloksacin, kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za produženje QT intervala, kao što su, na primjer:

- sindrom kongenitalnog dugog QT intervala
- istovremena primjena lijekova za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. Antiaritmika klase IA i klase III, tricikličnih antidepresiva, makrolida, antipsihotika)
- nekorigovane neravnoteže elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija)
- bolest srca (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji pacijenti i žene mogu biti osjetljivi na lijekove koji produžavaju QTc interval. Stoga, potreban je oprez prilikom primjene fluorohinolona, uključujući ciprofloksacin, kod ovih populacija.

(vidjeti poglavlje 4.2., dio „Stariji pacijenti“, poglavlja 4.5., 4.8. , i 4.9.).

Hipoglikemija

Kao i sa drugim hinolonima, hipoglikemija je zabilježena kod dijabetičara, posebno u starijoj populaciji. Kod svih dijabetičara, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi (vidjeti poglavlje 4.8.).

Probavni sistem

Pojava teškog i dugotrajnog proljeva tijekom ili nakon liječenja (uključujući nekoliko tjedana nakon liječenja) može upućivati na kolitis povezan s antibiotikom (životno ugrožavajući s mogućim fatalnim ishodom), što zahtijeva hitno liječenje (vidi dio 4.8). U takvim slučajevima, liječenje ciprofloksacinom treba odmah prekinuti te započeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltički lijekovi su kontraindicirani u ovoj situaciji.

Bubrezi i mokraćni sistem

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

Oštećenje renalne funkcije

Pošto se ciprofloksacin većinom izlučuje nepromijenjen putem bubrega , potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije kao što je opisano u poglavlju 4.2. kako bi se izbjeglo povećanje neželjenih reakcija lijeka zbog nakupljanja ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sistem

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

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

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

Otpornost

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

Citohrom P450

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

Metotreksat

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

Interakcija s laboratorijskim testovima

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

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Učinci drugih lijekova na ciprofloksacin :

Lijekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao i drugi fluorohinoloni treba se koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lijekove za koje se zna da produžavaju QT interval (npr. antiaritmike klase IA i klase III, tricikličke antidepressive, makrolide, antipsihotike) (vidjeti poglavlje 4.4.).

Stvaranje kelacijskih kompleksa

Istodobna primjena ciprofloksacina (oralnim putem) i lijekova koji sadrže multivalentne katione te nadomjestaka minerala (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimernih lijekova koji vežu fosfate (npr. sevelamer), sukralfata ili antacida te jako puferiranih lijekova (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, smanjuje apsorpciju ciprofloksacina. Stoga ciprofloksacin treba primijeniti 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon uzimanja ovih preparata. Ova upozorenja se ne odnose na lijekove koji pripadaju skupini blokatora H₂ receptora.

Hrana i mliječni proizvodi

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

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava apsorpciju ciprofloksacina (oralnog) rezultirajući kraćim vremenom potrebnim za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi. Nije zabilježeno djelovanje na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

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

Učinci ciprofloksacina na druge lijekove

Tizanidin

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

Metotreksat

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

Teofilin

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

Drugi ksantinski derivati

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

Fenitoin

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

Ciklosporin

Privremeno povećanje koncentracije kreatinina u serumu je zabilježeno kada su se istovremeno primijenili ciprofloksacin i lijekovi koji sadrže ciklosporin. Stoga, kod ovih pacijenata potrebno je često (dva puta sedmično) kontrolisati koncentracije kreatinina u serumu.

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena ciprofloksacina s varfarinom može pojačati njegov antikoagulantni učinak. Postoje brojna izvješća o povećanju učinka oralnih antikoagulansa u bolesnika koji primaju antibakterijske lijekove, uključujući fluorokinolone. Rizik može varirati ovisno o osnovnoj infekciji, dobi i općem stanju bolesnika tako da je teško procijeniti utjecaj fluorokinolona na porast INR-a (internacionalni normalizirani omjer). Preporučuje se češće praćenje INR-a tijekom i ubrzo nakon istodobne primjene ciprofloksacina s oralnim antikoagulansom.

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima je dokazano da istovremena primjena duloksetina sa jakim inhibitorima izoenzima CYP450 1A2, kao što je fluvoksamim, može rezultirati povećanjem AUC i C_{max} duloksetina. Iako klinički podaci o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom nisu dostupni, mogu se očekivati slični učinci nakon istovremena primjene (vidjeti poglavlje 4.4.).

Ropinirol

U kliničkom ispitivanju je pokazano da istodobna primjena ropinirola s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP1A2 izoenzima, dovodi do povećanja C_{max} i AUC ropinirola za 60% odnosno 84%. Tijekom i ubrzo nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom, preporučuje se praćenje nuspojava povezanih s ropinirolom te prilagodba doze po potrebi (vidi dio 4.4.).

Lidokain

Kod zdravih ispitanika je dokazano da istovremena primjena lijekova koji sadrže lidokain sa ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, smanjuje klirens intravenski primjenjenog lidokaina za 2 %. Iako se liječenje sa lidokainom dobro podnosi, nakon istovremene primjene može doći do moguće interakcije sa ciprofloksacinom povezane sa neželjenim djelovanjima.

Klozapin

Nakon istodobne primjene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tijekom 7 dana, koncentracije klozapina i N-dezmetilklozapina su se povećale za 29% odnosno 31%. Savjetuje se kliničko praćenje i odgovarajuća prilagodba doziranja klozapina tijekom i ubrzo nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom (vidi dio 4.4.).

Sildenafil

C_{max} i AUC sildenafil su bili povećani oko dva puta kod zdravih ispitanika nakon oralne doze od 50 mg istovremeno primjenjene sa 500 mg ciprofloksacina. Stoga je potreban oprez prilikom propisivanja ciprofloksacina istovremeno sa sildenafilom, uzimajući u obzir rizike i koristi.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

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

Ispitivanja u životinja nisu pokazala direktne ili indirektne štetne učinke obzirom na reproduktivnu toksičnost. U mladih životinja i životinja koje su prenatalno bile izložene kinolonima, opaženi su učinci na ciprofloksacina na nezrelu hrskavicu te se stoga ne može isključiti mogućnost da bi lijek mogao uzrokovati oštećenja zglobne hrskavice kod djece, odnosno novorođenčadi (vidi dio 5.3).

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

Dojenje

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

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtjeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

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

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće nuspojave pri uzimanju lijeka su mučnina i proljev.

Dolje navedene nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom postmarketinškog praćenja te su razvrstane prema kategorijama učestalosti. Analiza učestalosti uzima u obzir podatke i oralne i intravenske primjene ciprofloksacina.

Kategorije učestalosti su: vrlo često $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), često $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ($\geq 1\%$ i $< 10\%$), manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$), rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$), vrlo rijetko $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$) i nepoznata učestalost (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Nuspojave po učestalosti
INFEKCIJE I INFESTACIJE	manje često: superinfekcija gljivicama rijetko: kolitis povezan s primjenom antibiotika (vrlo rijetko s mogućim fatalnim ishodom) (vidi dio 4.4)
POREMEĆAJI KRV I LIMFNOG SISTEMA	manje često: eozinofilija rijetko: leukopenija, anemija, neutropenija, leukocitoza, trombocitopenija,trombocitemija vrlo rijetko: hemolitička anemija, agranulocitoza, pancitopenija (opasna po život), depresija koštane srži (opasna po život)
POREMEĆAJI IMUNOLOŠKOG SISTEMA	rijetko: alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem vrlo rijetko: anafilaktička reakcija, anafilaktični šok (opasan po život- vidi dio 4.4), reakcija nalik na serumsku bolest
POREMEĆAJI METABOLIZMA I PREHRANE	manje često: anoreksija rijetko: hiperglikemija
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	manje često: psihomotorna hiperaktivnost/agitacija rijetko: konfuzija i dezorijentiranost, reakcija anksioznosti, abnormalni snovi, depresija, halucinacije vrlo rijetko: psihotične reakcije (vidi dio 4.4)
POREMEĆAJI ŽIVČANOG SISTEMA	manje često: glavobolja, omaglica, poremećaj spavanja, poremećaj okusa rijetko: parestezija, dizestezija, hipoestezija, tremor, epileptički napadaji(vidi dio 4.4), vrtoglavica vrlo rijetko: migrena, poremećaj koordinacije, poremećaj hoda, poremećaji olfaktornog živca, intrakranijalna hipertenzija nepoznata učestalost: periferna neuropatija (vidi dio 4.4)
POREMEĆAJI OKA	rijetko: smetnje vida vrlo rijetko: izmijenjeno viđenje boja
POREMEĆAJI UHA I LABIRINTA	rijetko: tinitus, gubitak sluha/oštećenje sluha
SRČANI POREMEĆAJI	rijetko: tahikardija nepoznata učestalost: ventrikularna aritmija, QT prolongacija, torsades de pointes*
KRVOŽILNI POREMEĆAJI	rijetko: vazodilatacija, hipotenzija, sinkopa vrlo rijetko: vaskulitis

POREMEĆAJI DIŠNOG SISTEMA, PRSIŠTA I SREDOPRSJA	rijetko: dispneja (uključujući astmatski napadaj)
POREMEĆAJI PROBAVNOG SISTEMA	često: mučnina, proljev manje često: povraćanje, gastrointestinalni i abdominalni bolovi, dispepsija, flatulencija vrlo rijetko: pankreatitis
POREMEĆAJI JETRE I ŽUČI	manje često: porast transaminaza, porast bilirubina rijetko: oštećenje jetrene funkcije, kolestatski ikterus, hepatitis vrlo rijetko: nekroza jetre (vrlo rijetko vodi u zatajenje jetre opasno po život- vidi dio 4.4).
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	manje često: osip, pruritus, urtikarija rijetko: reakcije fotoosjetljivosti (vidi dio 4.4) vrlo rijetko: petehije, erythema multiforme, erythema nodosum, Stevens-Johnsonov sindrom (može biti po život opasno stanje), toksična epidermalna nekroliza (može biti po život opasno stanje) nepoznata učestalost: akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)
POREMEĆAJI MIŠIČNOKOŠTANOG SISTEMA I VEZIVNOG TKIVA	manje često: muskuloskeletna bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u prsima), artralgija rijetko: mijalgija, artritis, povećan mišićni tonus i grčevi vrlo rijetko: mišićna slabost, tendinitis, ruptur tetive (najčešće Ahilove tetive vidi dio 4.4), egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (vidi dio 4.4)
POREMEĆAJI BUBREGA I MOKRAĆNOG SISTEMA	manje često: oštećenje bubrežne funkcije rijetko: zatajenje bubrega, hematurija, kristalurija (vidi dio 4.4), tubulointersticijski nefritis
OPĆI POREMEĆAJI I REAKCIJE NA MJESTU PRIMJENE	manje često: astenija, vrućica rijetko: edem, znojenje (hiperhidroza)
PRETRAGE	manje često: porast alkalne fosfataze u krvi rijetko: abnormalne vrijednosti protrombina, povećana razina amilaze

* Ove nuspojave su zabilježene tijekom postmarketinškog perioda te su većinom opažene u bolesnika s dodatnim faktorima rizika za QT prolongaciju (vidi dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Incidencija gore spomenute artropatije se odnosi na podatke iz ispitivanja s odraslim bolesnicima. U djece je zabilježeno da se artropatija pojavljuje često (vidi dio 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 lijeka direktno 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: **b.tubic@almbih.gov.ba**)

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je da predoziranje količinom od 12 g ciprofloksacina dovodi do blagih simptoma toksičnosti, a akutno predoziranje dozom od 16 g uzrokuje akutno zatajenje bubrega. Simptomi predoziranja uključuju omaglicu, tremor, glavobolju, umor, epileptičke napadaje, halucinacije, konfuziju, abdominalnu neugodu, oštećenje bubrežne i jetrene funkcije, kristaluriju i hematuriju. Zabilježena je reverzibilna nefrotoksičnost. Osim rutinskih hitnih mjera liječenja, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije, uključujući pH mokraće te zakiseljavanje mokraće ako je potrebno kako bi se prevenirala kristalurija. Bolesnike treba dobro hidrirati. Hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom uklanja se samo manja količina ciprofloksacina (<10 %).

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Kinolonski antimikrobik
ATC : J01MA02

Mehanizam djelovanja

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Mehanizam rezistencije

In-vitro rezistencija prema ciprofloksacinu može biti stečena postepenim procesom putem mutacije ciljnog mjesta u DNA girazi i topoizomerazi IV. Stupanj unakrsne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorokinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju rezultirati kliničkom rezistencijom, međutim višestruke mutacije obično dovode do kliničke rezistencije na više ili na sve antibiotike unutar skupine. Mehanizmi otpornosti kao što su nepropusnost bakterijske stjenke za antibiotik i/ili izbacivanje antibiotika iz bakterijske citoplazme putem efluks pumpe, mogu imati različiti učinak na osjetljivost na fluorokinolone, koji ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima različitih antibiotika unutar skupine te afinitetu transportnih sistema za pojedini antibiotik. Svi *in-vitro* mehanizmi rezistencije opaženi su u kliničkim izolatima. Mehanizmi rezistencije na druge antibiotike, kao što je smanjena propusnost bakterijske stjenke (čest mehanizam kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluks-pumpa, mogu utjecati na osjetljivost prema ciprofloksacinu. Zabilježena je plazmidom posredovana rezistencija kodirana qnr genima.

Spektar antibakterijske aktivnosti

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

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osjetljivi	Otporni
Enterobacteria	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/l
Pseudomonas	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/l
Acinetobacter	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis	S ≤ 1 mg/L	R > 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0.3 mg/L	R > 0,6 mg/l
Neisseria meningitidis	S ≤ 0.3 mg/L	R > 0,6 mg/l
Granične vrijednosti neovisne o soju*	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/l

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

* Granične vrijednosti neovisne o soju većinom su određene na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka te su neovisne o MIK distribuciji određenih sojeva. Namijenjene su za primjenu samo za sojeve kojima nije određena granična vrijednost specifična za soj, a ne za one sojeve kod kojih se testiranje osjetljivosti ne preporučuje.

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

Grupiranje važnih sojeva ovisno o osjetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus* sojeve vidi dio 4.4).

OSJETLJIVI SOJEVI

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Bacillus anthracis (1)

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaerobni mikroorganizmi

Mobiluncus

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

SOJEVI KOD KOJIH SE MOŽE POJAVITI STEČENA REZISTENCIJA

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp.* (2)

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter baumannii+

Burkholderia cepacia+ *

Campylobacter spp.+ *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaerobni mikroorganizmi

<i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
PRIROĐENO REZISTENTNI SOJEVI
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>Anaerobni mikroorganizmi isključujući anaerobne mikroorganizme koji su već navedeni u dijelu SOJEVI KOD KOJIH SE MOŽE POJAVITI STEČENA REZISTENCIJA</i>
Ostali mikroorganizmi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama + Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU (\$): Prirodne umjerena osjetljivost u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije (1): Provedena su ispitivanja na eksperimentalnim životinjama u kojih je infekcija izazvana inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> te su otkrila da primjena antibiotika rano nakon izloženosti sprečava pojavu bolesti ako je liječenje provedeno tako da se broj spora smanji ispod infektivne doze. Preporučena upotreba ciprofloksacina za liječenje inhalacijskog antraksa kod ljudi bazira se prvenstveno na <i>in-vitro</i> osjetljivosti i eksperimentalnim podacima u životinja zajedno s ograničenim podacima upotrebe u ljudi. Liječenje u trajanju od dva mjeseca dozom od 500 mg oralnog ciprofloksacina dva puta dnevno smatra se učinkovitim za prevenciju antraksa u odraslih ljudi. Nadležan liječnik treba slijediti nacionalne i/ili internacionalne smjernice o liječenju antraksa. (2) Meticilin-rezistentni <i>S. aureus</i> vrlo često pokazuje istodobnu otpornost prema fluorokinolonima. Stopa rezistencije prema meticilinu iznosi oko 20% do 50% unutar svih stafilokoknih sojeva te je obično veći u nozokomijalnih izolata.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

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

Nakon pojedinačne doze od 100-750 mg maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) su između 0.56 i 3.7 mg/L, ovisno o primijenjenoj dozi. Koncentracije u serumu rastu proporcionalno s dozama sve do 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 70-80%.

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

Distribucija

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

Metabolizam

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

Poznato je da je ciprofloksacin umjereni inhibitor CYP1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje putem bubrega u nepromijenjenu obliku i u manjoj mjeri fecesom. Poluvrijeme eliminacije iz seruma kod osoba s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi otprilike 4-7 sati.

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)kod oralne primjene	Mokraća	Stolica
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti	11,3	7,5

Bubrežni klirens je 180-300 mL/kg/h, a ukupni tjelesni klirens je 480-600 ml/kg/h. U izlučivanju ciprofloksacina ulogu imaju i glomerularna filtracija i tubularna sekrecija. Teško oštećenje bubrežne funkcije produžuje poluvrijeme eliminacije do 12 sati.

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U ispitivanju s djecom, C_{max} i AUC nisu bili ovisni o dozi (iznad 1 godine starosti). Nije opaženo značajno povećanje vrijednosti C_{max} i AUC-a kod višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno). U 10 djece s teškom sepsom, vrijednost C_{max} je iznosila 6.1 mg/L (raspon 4.6 - 8.3 mg/L) nakon jednosatne intravenske infuzije doze od 10 mg/kg u djece mlađe od godinu dana, u usporedbi s 7.2 mg/L (raspon 4.7 - 11.8 mg/L) u djece u dobi između 1 i 5 godina. Vrijednosti AUC-a su iznosile 17.4 mg \cdot h/L (raspon 11.8 - 32.0 mg \cdot h/L) i 16.5 mg \cdot h/L (raspon 11.0 - 23.8 mg \cdot h/L) u uspoređivanim dobnim skupinama.

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

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci temeljeni na uobičajenim ispitivanjima toksičnosti jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti nisu pokazali posebnu opasnost za ljude. Kao i brojni drugi kinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan u životinja pri klinički značajnim razinama ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorogeni učinak ciprofloksacina *in-vitro* i u pokusima na životinjama. Ovaj učinak je usporediv s učinkom ostalih inhibitora giraze.

Podnošljivost za zglobove:

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

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Mikrokristalna celuloza
- Kukuruzni škrob
- Povidon
- Krosppovidon

- Talk
- Silicij koloidni, anhidrični
- Magnezijum stearat

Film: Opadry II white, HPMC
Purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

CIPROZAD film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 10 film tableta od 250 mg ciprofloksacina u blister pakovanju (1 blister x 10 tableta)

Kartonska kutija lijeka sa 10 film tableta od 500 mg ciprofloksacina u blister pakovanju (1 blister x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 14 film tableta od 500 mg ciprofloksacina u blister pakovanju (1 blister x 14 tableta).

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

Δ CIPROZAD, film tableta, 10 x 250 mg u kutiji: 04-07.3-2-5044/15 od 03.11.2015.

Δ CIPROZAD, film tableta, 10 x 500 mg u kutiji: 04-07.3-2-5045/15 od 03.11.2015.

Δ CIPROZAD, film tableta, 14 x 500 mg u kutiji: 04-07.3-2-5046/15 od 03.11.2015.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:

Novembar, 2015.