

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ciprinol 100 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju (1 ampula) sadrži 100 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin laktata.

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin laktata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- natrij: 0,00054 mmol/ml (0,01235 mg/ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra otopina, žuto zelene boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ciprinol je namijenjen za liječenje dolje navedenih infekcija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Prije početka terapije treba obratiti posebnu pozornost na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin.

Odrasli

- Infekcije donjih dišnih putova uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
 - egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća

Ciprinol se za egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

- bronhopulmonarne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazije
- upala pluća
- Kronična gnojna infekcija srednjeg uha
- Akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa, osobito ako je uzrokovana Gram-negativnim bakterijama
- Infekcije mokraćnih putova
 - akutni pijelonefritis
 - komplicirane infekcije mokraćnog sustava
 - bakterijski prostatitis
- Infekcije spolnog sustava
 - epididimoorhitis, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - upalna bolest zdjelice, uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*

- Infekcije probavnog sustava (npr. putnički proljev)
- Infekcije trbušne šupljine
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- Maligna upala vanjskog uha
- Infekcije kostiju i zglobova
- Inhalacijski antraks (profilaksa i liječenje nakon izlaganja)

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

Djeca i adolescenti

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

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

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Nakon intravenskog početka liječenja, terapija se može prebaciti na oralno liječenje tabletama, ako tako prema kliničkoj slici odredi liječnik. Trebalo bi što je moguće prije zamijeniti intravensku primjenu oralnom.

U teškim slučajevima ili ako bolesnik nije u stanju uzimati tablete (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani), preporučuje se započeti terapiju ciprofloksacinom intravenski, sve dok prijelaz na oralnu primjenu ne postane moguć.

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

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

Odrasli

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralnu terapiju što je prije moguće)
Infekcije donjih dišnih putova	400 mg dva puta dnevno do 400 mg	7 do 14 dana

H A L M E D
16 - 10 - 2023
ODOBRENO

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralnu terapiju što je prije moguće)
		tri puta dnevno	
Infekcije gornjih dišnih putova	akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	kronična gnojna infekcija srednjeg uha	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana
	maligna upala vanjskog uha	400 mg tri puta dnevno	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije mokraćnih putova (vidjeti dio 4.4.)	komPLICIRANE infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 21 dan, može se nastaviti dulje od 21 dan u nekim specifičnim okolnostima (poput apscesa)
	bakterijski prostatitis	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	2 do 4 tjedna (akutni)
Infekcije spolnog sustava	epididimoorhitis i upalna bolest zdjelice uključujući slučajeve uzrokovane osjetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije probavnog sustava i infekcije trbušne šupljine	proljeV uzrokovan bakterijskim patogenima uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip I i empirijsko liječenje teškog putničkog proljeva	400 mg dva puta dnevno	1 dan
	proljeV koji uzrokuje <i>Shigella dysenteriae</i> tip I	400 mg dva puta dnevno	5 dana
	proljeV koji uzrokuje <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dva puta dnevno	3 dana
	tifoidna vrućica	400 mg dva puta dnevno	7 dana
	intra-abdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	7 do 14 dana	
Infekcije kostiju i zglobova	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	maksimalno 3 mjeseca	
Liječenje bolesnika s neutropenijom koji imaju vrućicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin se treba primijeniti u kombinaciji s odgovarajućim antibiotikom (antibioticima) u skladu sa službenim smjernicama	400 mg dva puta dnevno do 400 mg tri puta dnevno	terapiju treba nastaviti tijekom cijelog razdoblja trajanja neutropenije	
Inhalacijski antraks (profilaksa i liječenje nakon izlaganja) za osobe koje mogu primiti terapiju kroz usta kada je to klinički opravdano.	400 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganju patogenu <i>Bacillus anthracis</i>	

H A L M E D

16 - 10 - 2023

O D O B R E N O

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralnu terapiju što je prije moguće)
Liječenje se mora početi što je prije moguće nakon sumnje ili potvrđenog izlaganja.		

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralnu terapiju što je prije moguće)
Cistična fibroza	10 mg/kg tjelesne težine tri puta dnevno, s maksimalno 400 mg po dozi	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis	6 mg/kg tjelesne težine tri puta dnevno do 10 mg/kg tjelesne težine tri puta dnevno, do maksimalno 400 mg po dozi	10 do 21 dan
Inhalacijski antraks (profilaksa i liječenje nakon izlaganja) za osobe koje mogu primiti terapiju kroz usta kada je to klinički opravdano. Liječenje se mora početi što je prije moguće nakon sumnje ili potvrđenog izlaganja	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do 15 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno, do maksimalno 400 mg po dozi	60 dana od potvrde izlaganju patogenu <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	10 mg/kg tjelesne težine tri puta dnevno, do maksimalno 400 mg po dozi	Prema vrsti infekcije

Stariji bolesnici

Stariji bolesnici moraju primiti dozu odabranu prema težini infekcije te prema klirensu kreatinina bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Preporučene početne doze i doze održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega:

Klirens kreatinina [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinin u serumu [μmol/l]	Intravenska doza [mg]
>60	<124	pogledajte uobičajeno doziranje
30–60	124–168	200–400 mg svakih 12 sati
<30	>169	200–400 mg svaka 24 sata
Bolesnici na hemodijalizi	>169	200–400 mg svaka 24 sata (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	200–400 mg svaka 24 sata

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu.

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

Način primjene

Ciprinol treba prije upotrebe vizualno pregledati. Ne smije se koristiti ako je zamućen.

Ciprinol treba primijeniti intravenskom infuzijom. U djece infuzija traje 60 minuta.

U odraslih bolesnika infuzija traje 60 minuta za Ciprinol 400 mg/200 ml otopine za infuziju, a 30 minuta za Ciprinol 200 mg/100 ml otopine za infuziju.

Polagana infuzija u veliku venu smanjit će nelagodu bolesnika i umanjiti rizik pojave iritacije vene.

Infuzijska otopina može se upotrijebiti direktno ili nakon miješanja s kompatibilnim infuzijskim otopinama (vidjeti dijelove 6.2. i 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenu ciprofloksacina treba izbjegavati u bolesnika koji su prije imali ozbiljne nuspojave kad su primjenjivali lijekove koji sadrže kinolon ili fluorokinolon (vidjeti dio 4.8.). Liječenje tih bolesnika ciprofloksacinom smije se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti te nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3.).

Teške infekcije i mješovite infekcije uzrokovane Gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

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

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcije spolnog sustava

Epididimoorhitis i upalnu bolest zdjelice mogu uzrokovati izolati bakterije *Neisseria gonorrhoeae* rezistentni na fluorokinolone.

Za epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice može se uzeti u obzir empirijsko liječenje ciprofloksacinom u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom) ako se *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin može isključiti.

Ako se nakon tri dana liječenja ne postigne kliničko poboljšanje, terapija bi se trebala ponovno razmotriti.

Infekcije mokraćnog sustava

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

Infekcije trbušne šupljine

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

Putnički proljev

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

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba uzimati u kombinaciji s drugim antibioticima, ovisno o rezultatima mikrobioloških nalaza.

Inhalacijski antraks

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

Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina u djece i adolescenata mora biti u skladu s dostupnim službenim smjernicama. Terapiju ciprofloksacinom trebaju uvoditi isključivo liječnici koji imaju iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili u liječenju teških infekcija u djece i adolescenata.

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

Infekcije bronha i pluća kod cistične fibroze

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

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis

Liječenje infekcija mokraćnog sustava ciprofloksacinom trebalo bi razmotriti kada se drugi načini liječenja ne mogu provoditi i ono bi se trebalo temeljiti na rezultatima mikrobioloških nalaza.

U klinička ispitivanja bila su uključena djeca i adolescenti u dobi od 1 do 17 godina.

Druge specifične teške infekcije

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

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

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se pojaviti nakon samo jedne doze (vidjeti dio 4.8.) i mogu biti opasne po život. Ako se takva reakcija javi, potrebno je prekinuti primjenu ciprofloksacina i poduzeti odgovarajuće mjere liječenja.

Dugotrajne, onesposobljavajuće i potencijalno ireverzibilne ozbiljne nuspojave

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi dugotrajnih (koje traju mjesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih nuspojava koje zahvaćaju različite tjelesne sustave, a ponekad i više njih (mišićno-koštani, živčani, psihijatrijski i osjetilni) u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone neovisno o njihovoj dobi i prethodno prisutnim čimbenicima rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo koje ozbiljne nuspojave primjenu ciprofloksacinom treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

Mišićno-koštani sustav

Ciprofloksacin se općenito ne smije davati bolesnicima s anamnezom bolesti/poremećaja tetiva povezanih s terapijom kinolonima. Ipak, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološke potvrde uzročnika te procjene odnosa koristi/rizika, ciprofloksacin se može propisati takvim bolesnicima za liječenje određenih teških infekcija, posebno u slučaju kada standardna terapija ne uspije ili postoji

bakterijska rezistencija, a mikrobiološki nalaz opravdava uporabu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive

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

Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje ciprofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Bolesnici s mijastenijom gravis

Ciprofloksacin treba oprezno koristiti u bolesnika s mijastenijom gravis jer se simptomi mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte, posebice u starijih bolesnika, i od regurgitacije aortnog i mitralnog zaliska nakon uzimanja fluorokinolona. Slučajevi aneurizme i disekcije aorte, ponekad s rupturom kao komplikacijom (uključujući one sa smrtnim ishodom) i regurgitacije/insuficijencije bilo kojih srčanih zalistaka prijavljeni su u bolesnika koji primaju fluorokinolone (vidjeti dio 4.8.).

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti ili s urođenom bolesti srčanih zalistaka u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili bolest srčanih zalistaka, ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju

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

Rizik od aneurizme i disekcije aorte i njihove rupture može biti povećan i u bolesnika koji se istodobno liječe kortikosteroidima za sistemsku primjenu.

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

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

Fotoosjetljivost

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

Središnji živčani sustav

Poznato je da kinoloni mogu potaknuti napadaje ili smanjiti prag pojave napadaja. Prijavljeni su slučajevi *statusa epilepticus*-a. Ciprofloksacin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poremećajima središnjeg živčanog sustava koji bi mogli biti predisponirani za nastanak napadaja. Ako dođe do napadaja treba prekinuti primjenu ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.).

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili sensorimotoričke polineuropatije koja uzrokuje paresteziju,

hipoesteziju, disesteziju ili slabosti u bolesnika koji su primali kinolone i fluorokinolone. Bolesnike koji se liječe ciprofloksacinom mora se savjetovati da prije nastavka liječenja obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi neuropatije kao što su bol, pečenje, trnci, utrnulost ili slabost kako bi se spriječio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (vidjeti dio 4.8.).

Psijhijatrijske reakcije

Psijhijatrijske reakcije mogu nastati čak nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideja/misli, kulminirati pokušajem samoubojstva ili samoubojstvom. Ako se pojave depresija, psihotične reakcije, misli ili ponašanje vezano uz samoubojstvo, potrebno je prekinuti primjenu ciprofloksacina.

Srčani poremećaji

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

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

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

Disglukemija

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

Probavni sustav

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

Bubrežni i mokraćni sustav

Zabilježeni su slučajevi kristalurije povezani s upotrebom ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike na terapiji ciprofloksacinom treba dobro hidrirati te je potrebno izbjegavati pretjeranu alkalizaciju urina.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Hepatobilijarni sustav

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

Poremećaji vida

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

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

U bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije kod primjene ciprofloksacina. Ciprofloksacin treba u ovih bolesnika izbjegavati, osim ako se procijeni da moguća korist prevladava moguću rizik. U tom slučaju treba nadgledati bolesnika zbog mogućeg nastanka hemolize.

Rezistencija

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

Citokrom P450

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

Kontraindicirana je istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina.

Metotreksat

Ne preporučuje se primjena ciprofloksacina istodobno s metotreksatom (vidjeti dio 4.5.).

Interakcija s testovima

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

Reakcije na mjestu primjene

Zabilježene su lokalne reakcije na mjestu intravenske primjene ciprofloksacina. Te su reakcije češće ako infuzija traje 30 minuta ili kraće. One mogu izgledati kao lokalne kožne reakcije koje nestaju ubrzo nakon završetka primjene infuzije. Sljedeća intravenska primjena nije kontraindicirana, osim u slučaju da se reakcije ponovno pojave ili pogoršaju.

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval

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

Probenecid

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

Utjecaj ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

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

učinkom.

Metotreksat

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

Teofilin

Istodobna primjena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog porasta koncentracije teofilina u serumu. To može dovesti do nuspojava povezanih s teofilinom koje su rijetko opasne po život ili fatalne. Tijekom primjene ove kombinacije lijekova treba kontrolirati koncentracije teofilina u serumu te po potrebi smanjivati dozu teofilina (vidjeti dio 4.4.).

Drugi derivati ksantina

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

Fenitoin

Istodobna primjena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do porasta ili smanjenja razine fenitoina u serumu te se zato preporučuje praćenje razina lijeka.

Ciklosporin

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

Antagonisti vitamina K

Istodobna primjena ciprofloksacina i antagonista vitamina K može pojačati njegov antikoagulacijski učinak. Rizik se može promijeniti kod istodobne infekcije, s dobi i općim statusom bolesnika te je doprinos ciprofloksacina povišenju INR-a (internacionalni normalizirani omjer) teško odrediti. Preporučuje se česta provjera INR-a za vrijeme i kratko vrijeme nakon istodobne primjene ciprofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

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

Ropinirol

Klinička studija je pokazala da istodobna primjena ropinirola s ciprofloksacinom, koji je umjereni inhibitor CYP450 1A2 izozima, rezultira povećanjem C_{max} i AUC ropinirola za 60% odnosno 84%. Preporučuje se praćenje nuspojava povezanih s ropinirolom za vrijeme i ubrzo nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom, kao i prilagođavanje doze prema potrebi (vidjeti dio 4.4.).

Lidokain

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

Klozapin

Nakon istodobne primjene ciprofloksacina u dozi od 250 mg s klozapinom tijekom 7 dana, koncentracije klozapina i N-dezmetilklozapina u serumu bile su povišene za 29% odnosno 31%. Preporučuju se kliničko praćenje i prilagodba doze klozapina tijekom i ubrzo nakon istodobne

primjene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

Sildenafil

C_{max} i AUC sildenafila su porasli približno dvostruko u zdravih ispitanika nakon peroralne doze od 50 mg primijenjene istodobno s 500 mg ciprofloksacina. Stoga je potreban oprez pri propisivanju ciprofloksacina istodobno sa sildenafilom, uzimajući u obzir odnos koristi i rizika.

Agomelatin

U kliničkim je ispitivanjima pokazano da fluvoksamin, kao jaki inhibitor izoenzima CYP450 1A2, značajno inhibira metabolizam agomelatina što rezultira 60-erostrukim povećanjem izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućim interakcijama s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2, mogu se očekivati slični učinci nakon istodobne primjene (vidjeti 'Citokrom P450' u dijelu 4.4.).

Zolpidem

Istodobna primjena s ciprofloksacinom može dovesti do povećanja razina zolpidema u krvi te se stoga ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina u trudnica ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Studije na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost. U mladunčadi i nerođenih životinja izloženih kinolonima uočeni su učinci na nezrelu hrskavicu, pa se ne može isključiti da ovaj lijek može uzrokovati oštećenja zglobne hrskavice u fizički nezrelih organizama/fetusa čovjeka (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena ciprofloksacina u trudnica.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčinom mlijeku. Zbog mogućeg rizika od oštećenja zglobne hrskavice ciprofloksacin se ne smije koristiti tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su mučnina, proljev, povraćanje, prolazno povećanje razine transaminaza, osip te reakcije na mjestu injekcije i infuzije.

Dolje su navedene nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (oralna, intravenska i sekvencijska terapija) koje su razvrstane prema kategorijama i učestalosti.

Analiza učestalosti uzima u obzir podatke i o oralnoj i o intravenskoj primjeni ciprofloksacina.

Organski sustav	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		gljivične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog		eozinofilija	leukopenija, anemija, neutropenija,	hemolitička anemija, agranulocitoza,	

H A L M E D
16 - 10 - 2023
ODOBRENO

Organski sustav	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
sustava			leukocitoza, trombocitopenija, trombocitemija	pancitopenija (opasna po život), depresija koštane srži (opasna po život)	
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok (opasan po život) (vidjeti dio 4.4.), reakcija nalik na serumsku bolest	
Endokrini poremećaji					sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (engl. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH</i>)
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit	hiperglikemija, hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)		hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji*		psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	konfuzija i dezorijentacija, anksiozna reakcija, neobični snovi, depresija, (potencijalno kulminira suicidalnim idejama/mislama ili pokušajem suicida i suicidom) (vidjeti dio 4.4.), halucinacije	psihotične reakcije (potencijalno kulminira suicidalnim idejama/mislama ili pokušajem suicida i suicidom) (vidjeti dio 4.4.)	manija, hipomanija
Poremećaji živčanog sustava*		glavobolja, omaglica, poremećaji spavanja, poremećaji okusa	parestezija i dizestezija, hipoestezija, tremor, napadaji (vidjeti dio 4.4.), vrtoglavica	migrena, poremećaj koordinacije, poremećaj načina hodanja, poremećaji olfaktornog živca, intrakranijalna hipertenzija i	periferna neuropatija, polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)

Organski sustav	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				pseudotumor mozga	
Poremećaji oka*			poremećaji vida (npr. diplopija)	poremećaj u raspoznavanju boja	
Poremećaji uha i labirinta*			tinitus, gubitak sluha/oštećenje sluha		
Srčani poremećaji**			tahikardija		ventrikularna aritmija i <i>torsades de pointes</i> (prijavljen uglavnom u bolesnika s faktorima rizika za produljenje QT intervala), EKG QT prolongacija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.)*
Krvožilni poremećaji**			vazodilatacija, hipotenzija, sinkopa	vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja (uključujući astmu)		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev	povraćanje, bolovi u probavnom sustavu i abdomenu, dispepsija, vjetrovi	kolitis povezan s primjenom antibiotika (vrlo rijetko sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4.)	pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		porast transaminaza, povišeni bilirubin	oštećenje funkcije jetre, kolestatska žutica, hepatitis	nekroza jetre (vrlo rijetko napreduje do po život opasnog zatajenja jetre) (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež, urtikarija	reakcije fotosenzibilnosti (vidjeti dio 4.4.)	petehije, eritema multiforme, eritema nodozum, Stevens-Johnsonov sindrom (potencijalno opasan po	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

H A L M E D

16 - 10 - 2023

ODOBRENO

Organski sustav	Često ≥ 1/100 do < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 do < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
				život), toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna po život)	(DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		mišićno-koštana bol (npr. bol u udovima, bol u leđima, bol u prsima), artralgiya	mijalgija, artritis, povećan mišićni tonus i grčevi	mišićna slabost, upala tetiva, ruptura tetiva (prvenstveno Ahilove tetive) (vidjeti dio 4.4.), egzacerbacija simptoma mijastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oštećenje funkcije bubrega	zatajenje bubrega, hematurija, kristaluriya (vidjeti dio 4.4.), tubulointersticijski nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	reakcije na mjestu primjene injekcije i infuzije	astenija, vrućica	edem, znojenje (hiperhidroza)		
Pretrage		porast alkalne fosfataze u krvi	povišena amilaza		povišeni INR u bolesnika liječenih s antagonistima vitamina K

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

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

Sljedeće nuspojave češće se javljaju u podskupina bolesnika koji primaju intravensku ili sekvencijalnu (intravensku pa oralnu) terapiju:

Često	povraćanje, prolazan porast vrijednosti transaminaza, osip
Manje često	trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentacija, halucinacije, parestezija i dizestezija, napadaji, vrtoglavica, poremećaj vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prolazno oštećenje funkcije jetre,

H A L M E D
16 - 10 - 2023
ODOBRENO

	kolestatska žutica, zatajenje bubrega, edem
Rijetko	pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotične reakcije, migrena, poremećaji olfaktornog živca, oštećenje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, petehije, ruptura tetive

Pedijatrijska populacija

Pojava gore spomenute artropatije (artralgija, artritis) odnosi se na podatke prikupljene u ispitivanjima na odraslima.

U djece je zabilježena česta pojava artropatije (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je da predoziranje od 12 g izaziva blage simptome toksičnosti. Zabilježeno je da akutno predoziranje sa 16 g uzrokuje akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja uključuju omaglicu, tremor, glavobolju, umor, napadaje, halucinacije, konfuziju, nelagodu u abdomenu, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kao i kristaluriju i hematuriju.

Zabilježeno je reverzibilno toksično oštećenje bubrega.

Osim uobičajenih mjera prve pomoći preporučuje se pratiti funkciju bubrega, uključujući pH urina i, ako je potrebno, zakiseljavanje urina kako bi se spriječila kristalurija.

Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja. Bolesnike treba dobro hidrirati.

Samo se male količine ciprofloksacina (<10%) eliminiraju hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Mehanizam rezistencije

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može se razviti postepeno putem mutacija ciljnog mjesta u DNK-girazi i topoizomerazi IV. Stupanj križne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorokinolona je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali

višestrukе mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili sve dјelatne tvari unutar klase.

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

Spektar antibakterijskog dјelovanja

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

Preporuke Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST)

Mikroorganizam	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. 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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Prijelomne točke koje nisu povezane s vrstom*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus* spp. – prijelomne točke za ciprofloksacin odnose se na terapiju visokom dozom.

* Prijelomne točke nevezane uz vrstu bakterije određene su uglavnom na temelju PK/PD podataka i ne ovise o distribucijama MIK-e specifične vrste. One se primjenjuju samo za vrste koje nemaju graničnu koncentraciju specifičnu za vrstu, a nisu za one vrste za koje se testiranje osjetljivosti ne preporučuje.

Prevalencija stečene rezistencije određenih vrsta mikroorganizama može se razlikovati od jednog do drugog zemljopisnog područja i može se s vremenom mijenjati, tako da je poželjno raspolagati lokalnim podacima o rezistenciji, osobito pri liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, mora se potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je primjena lijeka barem za neke vrste infekcija upitna.

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

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

<p><i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p>VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM</p>
<p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p>
<p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>+ <i>Burkholderia cepacia</i>+* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>INHERENTNO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI</p>
<p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Osim gore navedenih</p>
<p><u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Klinička učinkovitost dokazana je za osjetljive izolate kod odobrenih kliničkih indikacija + Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više EU država (\$): Prirodna intermedijarna osjetljivost u odsutnosti stečenih mehanizama rezistencije (1): Provedena su ispitivanja infekcija inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> u pokusnih životinja; ta ispitivanja pokazuju da se primjenom antibiotika rano nakon izlaganja uzročniku izbjegava pojava bolesti, ako se liječenjem broj spora u organizmu smanji na dozu manju od one infektivne. Preporuka za primjenu u ljudi temelji se prvenstveno na rezultatima testiranja osjetljivosti <i>in vitro</i> te na podacima dobivenim u pokusnih životinja, zajedno s ograničenim podacima o primjeni u ljudi. Dvomjesečno liječenje odraslih osoba oralnim ciprofloksacinom u dozi od 500 mg dva puta na dan</p>

H A L M E D
16 - 10 - 2023
ODOBRENO

smatra se učinkovitim u prevenciji infekcije antraksom u ljudi. Liječnici bi trebali slijediti nacionalne i/ili međunarodne dokumente konzensusa u vezi liječenja antraksa.

(2): *S. aureus* rezistentan na meticilin vrlo je često istodobno rezistentan i na fluorokinolone.

Udio rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim sojevima stafilokoka i obično je viši kod nozokomijalnih izolata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske infuzije ciprofloksacina srednje su se maksimalne koncentracije u serumu postigle na kraju infuzije. Farmakokinetika ciprofloksacina bila je linearna u cijelom rasponu doze do doze od 400 mg koja se primjenjivala intravenski.

Usporedbom farmakokinetičkih parametara nakon intravenske primjene doze dva i tri puta dnevno, nije se dokazala akumulacija ciprofloksacina i njegovih metabolita.

Intravenska infuzija ciprofloksacina u dozi od 200 mg u trajanju od 60 minuta, svakih 12 sati ili oralna primjena 250 mg ciprofloksacina, također svakih 12 sati, dale su ekvivalentno područje ispod vremenske krivulje serumske koncentracije (AUC).

S obzirom na AUC 60-minutna intravenska infuzija 400 mg ciprofloksacina svakih 12 sati bila je bioekvivalentna oralnoj primjeni doze od 500 mg lijeka svakih 12 sati.

Intravenska doza od 400 mg primijenjena kroz 60 minuta svakih 12 sati rezultirala je C_{max} vrijednostima sličnim onima prilikom primjene oralne doze od 750 mg.

60-minutna infuzija 400 mg ciprofloksacina svakih 8 sati ekvivalentna je, s obzirom na AUC, oralnoj primjeni doze od 750 mg svakih 12 sati.

Distribucija

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

Biotransformacija

Zabilježene su niske koncentracije četiri metabolita: dezetilenciprofloksacina (M1), sulfociprofloksacina (M2), oksociprofloksacina (M3) i formilciprofloksacina (M4). Metaboliti *in vitro* pokazuju antimikrobnu aktivnost, ali nižu u odnosu na osnovni spoj.

Ciprofloksacin je umjereni inhibitor CYP 450 1A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se u uglavnom izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega i u manjoj mjeri stolicom.

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)		
	Intravenska primjena	
	Urin	Stolica
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Metaboliti (M ₁ –M ₄)	9,5	2,6

Bubrežni je klirens između 180 i 300 ml/kg/h, a ukupni tjelesni klirens je između 480 i 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega dovodi do produljenja poluvremena eliminacije ciprofloksacina do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom se pripisuje aktivnoj transintestinalnoj sekreciji i

metabolizmu. 1% doze izlučuje se putem žuči. Ciprofloksacin je prisutan u žuči u visokim koncentracijama.

Pedijatrijski bolesnici

Podaci o farmakokinetici u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U studiji u djece, C_{max} i AUC nisu ovisili o dobi (iznad jedne godine starosti). Nije primijećen značajan porast C_{max} i AUC nakon višestrukih doza (10 mg/kg tri puta dnevno).

U 10 djece s teškom sepsom, C_{max} je bio 6,1 mg/l (raspon 4,6–8,3 mg/l) nakon jednosatne intravenske infuzije 10 mg/kg u djece mlađe od jedne godine u usporedbi sa 7,2 mg/l (raspon 4,7–11,8 mg/l) u djece između 1 i 5 godina starosti.

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala ili toksičnosti za reprodukciju.

Kao i niz drugih kinolona, ciprofloksacin je fototoksičan u životinja, kod klinički relevantnih razina izloženosti. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorogeni učinak ciprofloksacina *in vitro* i u pokusima na životinjama. Taj se učinak može usporediti s onim od drugih inhibitora giraze.

Utjecaj lijeka na zglobove

Kao što je zabilježeno kod drugih inhibitora giraze i ciprofloksacin uzrokuje oštećenja velikih nosivih zglobova mladih životinja. Opseg oštećenja hrskavice ovisi o dobi, vrsti i dozi; oštećenje se može smanjiti rasterećenjem zglobova. U ispitivanjima na odraslim životinjama (štakor, pas) oštećenja hrskavice nije bilo. U ispitivanju na mladim psima pasmine bigl, visoke doze ciprofloksacina uzrokovale su teška oštećenja zglobova pri terapijskim dozama nakon dva tjedna liječenja, koje su se još uvijek uočavale i nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktatna kiselina
dinatrijev edetat
kloridna kiselina, koncentrirana
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Otopina za infuziju uvijek se mora primjenjivati odvojeno, osim u slučaju kada je potvrđena kompatibilnost s drugim otopinama/lijekovima. Vidljivi znakovi inkompatibilnosti su npr. precipitacija, замуćenje i promjena boje.

Inkompatibilnost se pojavljuje kod svih otopina za infuziju/lijekova koji su fizički ili kemijski nestabilni pri pH vrijednosti otopina (npr. penicilini, otopine heparina), osobito u kombinaciji s otopinama prilagođenima na alkalnu pH vrijednost (pH vrijednost otopina ciprofloksacina: 3,9 – 4,5).

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene ampule u plastičnom blisteru: 5 ampula sa 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Koncentrat za pripremu otopine za intravensku infuziju prije uporabe je potrebno razrijediti odgovarajućom infuzijskom tekućinom. Najmanji volumen je 50 ml. Otopina se priprema neposredno prije davanja.

Ciprinol koncentrat za otopinu za infuziju je kompatibilan s fiziološkom otopinom, Ringerovom otopinom, 10%-tnom otopinom glukoze i s 10%-tnom otopinom fruktoze.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-164851468

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. listopada 2023.

H A L M E D
16 - 10 - 2023
ODOBRENO