

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ciprinol 250 mg filmom obložene tablete  
Ciprinol 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*250 mg filmom obložene tablete:*

Svaka filmom obložena tableta sadrži 250 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacinklorida.

*500 mg filmom obložene tablete:*

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

250 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

500 mg filmom obložene tablete: bijele, ovalne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ciprinol filmom obložene tablete namijenjene su za liječenje sljedećih 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.

- bronho-pulmonarne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija
- upala pluća
- Kronična gnojna upala srednjeg uha
- Akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa, osobito ako je uzrokovan Gram-negativnim bakterijama
- Infekcije mokraćnih putova
  - nekomplicirani akutni cistitis

Ciprinol se za nekomplicirani akutni cistitis smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.

- akutni pijelonefritis
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- bakterijski prostatitis
- Infekcije spolnog sustava

- gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osjetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
  - 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
  - Profilaksa invazivnih infekcija čiji je uzročnik *Neisseria meningitidis*
  - 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*

- Bronho-pulmonalne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika s cističnom fibrozom
- KomPLICIRANE 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 mora 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.

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 moguće početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjih dišnih putova	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjih akutna egzacerbacija	500 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana

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

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući moguće početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
dišnih putova	kroničnog sinusitisa	do 750 mg dva puta dnevno	
	kronična gnojna upala srednjeg uha	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	maligna upala vanjskog uha	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije mokraćnih putova (vidjeti dio 4.4.)	nekomplikirani akutni cistitis	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana
		u žena prije menopauze može se koristiti pojedinačna doza od 500 mg	
	komplikirani cistitis, akutni pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	komplikirani pijelonefritis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 10 dana, može se nastaviti do najviše 21 dan u nekim specifičnim okolnostima (poput apscesa)
	bakterijski prostatitis	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	2 do 4 tjedna (akutni) te 4 do 6 tjedana (kronični)
Infekcije spolnog sustava	gonokokni uretritis i cervicitis uzrokovani osjetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
	epididimoorhitis i upalna bolest zdjelice uzrokovani osjetljivom bakterijom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije probavnog sustava i infekcije trbušne šupljine	dijareja čiji je uzročnik <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 i empirijsko liječenje teškog putničkog proljeva	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	dijareja čiji je uzročnik <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	dijareja čiji je uzročnik <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	trbušni tifus	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	trbušne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	5 do 14 dana
	Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7 do 14 dana
	Infekcije kostiju i zglobova	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	maksimalno 3 mjeseca
	Liječenje bolesnika s neutropenijom koji	500 mg dva puta dnevno	liječenje se mora provoditi

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući moguće početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
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	do 750 mg dva puta dnevno	kroz cijelo vrijeme dok postoji neutropenija
Profilaksa invazivnih infekcija zbog <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
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.	500 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganju patogenu <i>Bacillus anthracis</i>

#### Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući moguće početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno, s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis	10 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno do 20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	10 do 21 dan
Inhalacijski antraks (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 s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	60 dana od potvrde izlaganju patogenu <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	20 mg/kg tjelesne težine dva puta dnevno s maksimalnom pojedinačnom dozom od 750 mg	Prema vrsti infekcije

#### Stariji bolesnici

Stariji bolesnici moraju primiti dozu koja ovisi o težini bolesti i klirensu kreatinina.

#### 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 <sup>2</sup> ]	Serumski kreatinin [μmol/l]	Oralna doza [mg]
> 60	<124	Pogledajte uobičajeno doziranje

HALMED  
16 - 10 - 2023  
ODOBRENO

30 – 60	124 – 168	250-500 mg svakih 12 sati
< 30	>169	250-500 mg svaka 24 sata
Bolesnici na hemodijalizi	>169	250-500 mg svaka 24 sata (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	250-500 mg svaka 24 sata

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu.

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

#### Način primjene

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

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

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

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

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na 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

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

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 terapije ne postigne kliničko poboljšanje, terapija bi se trebala ponovno razmotriti.

#### Infekcije mokraćnog sustava

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

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

#### 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 odnosnih patogena na ciprofloksacin u državama koje je bolesnik posjetio.

#### Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba uzimati u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima, ovisno o rezultatima mikrobioloških 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 koncenzusa 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 može uzrokovati artropatiju 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 (klinički znakovi i simptomi 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 mora 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.

#### Komplirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis

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

U klinička ispitivanja 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 smjericama ili nakon pažljive procjene koristi/rizika, kada se drugi oblici liječenja ne mogu primijeniti ili kada 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 javiti nakon samo jedne doze (vidjeti dio 4.8.) i mogu biti opasne po život. Ako dođe do takve reakcije treba 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 primjenu ciprofloksacina.

#### Tendinitis i ruptura tetive

Tendinitis i ruptura tetive (osobito Ahilove, ali i drugih), ponekad bilateralni, mogu nastati već i nakon samo 48 sati od početka liječenja kinolonima i fluorokinolonima, a njihov je nastanak zabilježen čak i do nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.8.). Rizik od tendinitisa i ruptur 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 može doći do egzacerbacije simptoma (vidjeti dio 4.8.).

#### Aneurizma i disekcija aorte i regurgitacija/insuficijencija srčanog zaliska

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

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

- i za aneurizmu i disekciju aorte i za regurgitaciju/insuficijenciju srčanih zalistaka (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što su Marfanov sindrom ili Ehlers-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 preosjetljivosti na svjetlo. Bolesnike koji uzimaju ciprofloksacin treba savjetovati da tijekom liječenja izbjegavaju izravno izlaganje jakoj sunčevoj svjetlosti ili UV zračenju (vidjeti dio 4.8.).

#### Poremećaji vida

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

#### Središnji živčani sustav

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

#### Psihijatrijske reakcije

Psihijatrijske reakcije mogu nastati čak nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida. Ako se pojave depresija, psihotične reakcije, misli ili ponašanje vezano za 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, hipomagnezemija)
- 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 kod svih kinolona zabilježeni 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. Zabilježeni 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 mokraće.

### 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 se mora prekinuti.

### Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

U bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije kod primjene ciprofloksacina. Primjenu ciprofloksacina mora se u tih bolesnika izbjegavati osim ako potencijalna korist premašuje mogući rizik. U ovom slučaju treba nadgledati bolesnika zbog mogućeg nastanka hemolize.

### Rezistencija

Za vrijeme ili nakon liječenja ciprofloksacinom mogu se izolirati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, s ili bez klinički vidljive superinfekcije. Kod produljenog liječenja i kod liječenja bolničkih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih vrstama *Staphylococcus* i *Pseudomonas* može postojati osobit rizik selekcije bakterija rezistentnih na ciprofloksacin.

### Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 te stoga može povisiti 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 uzimanje 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.

### Natrij

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

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

*Utjecaj drugih lijekova na ciprofloksacin:*

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

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

### Stvaranje kelatnih kompleksa

Istodobna primjena ciprofloksacina (oralno) i multivalentnih lijekova koji sadrže katione te mineralnih dodataka (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimernih vezača fosfata (npr. sevelamer ili lantanov karbonat), sukralfata ili antacida te visoko puferiranih lijekova (npr. tablete didanozina) koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, smanjuje apsorpciju ciprofloksacina. Posljedično se Ciprinol treba primjenjivati 1 do 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon ovih lijekova.

Ovo se ograničenje ne odnosi na antacide koji pripadaju klasi inhibitora H<sub>2</sub> receptora.

### Hrana i mliječni proizvodi

Kalcij u prehrani, kao dio obroka, ne utječe značajno na (oralnu) apsorpciju lijeka. Stoga se ciprofloksacin tablete mogu uzimati uz obroke koji sadrže mliječne proizvode ili pića obogaćena mineralima. Međutim, istodobnu primjenu samih mliječnih proizvoda ili mineralima obogaćenih napitaka (npr. mlijeko, jogurt, kalcijem obogaćeni sok od naranče) s ciprofloksacinom treba izbjegavati jer se apsorpcija ciprofloksacina ipak može smanjiti.

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

Vidi također dio iznad „Stvaranje kelatnih kompleksa“

### Probenecid

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

### Metoklopramid

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

### Omeprazol

Istodobna primjena ciprofloksacina i lijekova koji sadrže omeprazol rezultira blagim smanjenjem maksimalne koncentracije (C<sub>max</sub>) i AUC ciprofloksacina.

*Utjecaj ciprofloksacina na druge lijekove:*

### Tizanidin

Tizanidin se ne smije davati s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3.). U kliničkoj studiji na zdravim ispitanicima došlo je do povišenja koncentracije tizanidina u serumu (C<sub>max</sub> 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. Ako se istodobna uporaba tih dvaju lijekova ne može izbjeći, mora se pratiti serumsku koncentraciju teofilina i njegovu dozu odgovarajuće smanjiti (vidjeti dio 4.4.).

#### Ostali derivati ksantina

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

#### Fenitoin

Istodobna primjena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do porasta ili smanjenja razine fenitoina u serumu 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 (međunarodni normalizirani omjer) teško odrediti. INR se mora često pratiti za vrijeme i kratko vrijeme nakon istodobne primjene ciprofloksacina s antagonistom vitamina K (npr. vrafarinom, acenokumarolom, fenoprokumonom ili fluindionom).

#### 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 izoenzima, 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 sildenafilu 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 agomelatina. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućim interakcijama s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2, mogu se očekivati slični učinci nakon istodobne primjene (vidjeti dio 'Citokrom P450' u dijelu 4.4.).

#### Zolpidem

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

### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina na trudnicama pokazuju da on ne dovodi do malformativne ili fetoneonatalne toksičnosti. 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 nezrelim 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 svojih neuroloških učinaka, ciprofloksacin može utjecati na vrijeme reagiranja. Stoga sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima može biti smanjena.

### 4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek bile su mučnina i proljev.

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

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 na temelju dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		gljivične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		eozinofilija	leukopenija, anemija, neutropenija, leukocitoza, trombocitopenija,	hemolitička anemija, agranulocitoza, pancitopenija, (opasna po	

HALMED  
16 - 10 - 2023  
ODOBRENO

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b> ≥1/100 do <1/10	<b>Manje često</b> ≥1/1000 do <1/100	<b>Rijetko</b> ≥1/10 000 do <1/1000	<b>Vrlo rijetko</b> <1/10 000	<b>Nepoznato</b> (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
			trombocitemija	život), depresija koštane srži (opasna po život)	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok (opasan po život) (vidjeti dio 4.4.), reakcija nalik na serumsku bolest	
<b>Endokrini poremećaji</b>					Sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (engl. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH</i> )
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		smanjen apetit	hiperglikemija hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)		hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4.)
<b>Psihijatrijski poremećaji *</b>		psihomotorna hiperaktivnost / agitacija	konfuzija i dezorijentacija, anksiozna reakcija, neobični snovi, depresija (s mogućim pogoršanjem do suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.), halucinacije	psihotične reakcije (s mogućim pogoršanjem do suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.)	manija, uključujući hipomaniju
<b>Poremećaji živčanog sustava*</b>		glavobolja, omaglica, poremećaji spavanja, poremećaji okusa	parestezija i dizestezija, hipoestezija, tremor, napadaji (uključujući status <i>epilepticus</i> ) (vidjeti dio 4.4.), vrtoglavica	migrena, poremećaj koordinacije, poremećaj hoda, poremećaji olfaktornog živca, intrakranijalna hipertenzija i	periferna neuropatija, polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)

HALMED

16 - 10 - 2023

ODOBRENO

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

H A L M E D

16 - 10 - 2023

ODOBRENO

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b> ≥1/100 do <1/10	<b>Manje često</b> ≥1/1000 do <1/100	<b>Rijetko</b> ≥1/10 000 do <1/1000	<b>Vrlo rijetko</b> <1/10 000	<b>Nepoznato</b> (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
				(potencijalno opasan po život), toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna po život)	simptomima (DRESS, od engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*</b>		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.)	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		oštećenje funkcije bubrega	zatajenje bubrega, hematurija, kristalurija (vidjeti dio 4.4.), tubulointersticijsk i nefritis		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*</b>		astenija, vrućica	edem, znojenje (hiperhidroza)		
<b>Pretrage</b>		porast alkalne fosfataze u krvi	povišena amilaza		povišeni INR u bolesnika liječenih s antagonistima vitamina K

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Pojava gore spomenute artropatije (artralgiya, artritis) odnosi se na podatke prikupljene iz studija na odraslim osobama. 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 dozom od 12 g izaziva blage simptome toksičnosti. Zabilježeno je da akutno predoziranje sa 16 g uzrokuje akutno zatajenje bubrega.

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

Osim uobičajenih mjera prve pomoći, preporučuje se pratiti funkciju bubrega, uključujući pH mokraće i, ako je potrebno, zakiseljavanje mokraće 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 višestruke mutacije uglavnom dovode do kliničke rezistencije na mnoge ili sve djelatne tvari unutar klase.

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

#### Spektar antibakterijskog djelovanja



Osjetljivi sojevi razlikuju se od sojeva sa srednjom osjetljivošću, a potonji od rezistentnih sojeva prema graničnim koncentracijama:

Preporuke Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST)

<b>Mikroorganizam</b>	<b>Osjetljiv</b>	<b>Rezistentan</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella</i> spp.	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Granične koncentracije nevezane uz vrstu bakterije*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

1 *Staphylococcus* spp. – granične koncentracije za ciprofloksacin odnose se na terapiju visokom dozom.

\* Granične koncentracije nevezane uz vrstu bakterije određene su većinom na temelju PK/PD podataka i neovisne su o distribucijama MIK-a kod specifičnih vrsta. 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 može za određene vrste varirati geografski i vremenski te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, savjet stručnjaka treba tražiti kada je lokalna pojava rezistencije takva da je korist primjene određenih antibiotika kod barem nekih vrsta infekcija upitna.

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

<b>VRSTE MIKROORGANIZAMA KOJE SU OBIČNO OSJETLJIVE</b>
<b><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u></b> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<b><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u></b> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<b><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></b> <i>Mobiluncus</i>
<b><u>Drugi mikroorganizmi</u></b> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)

HALMED  
16 - 10 - 2023  
ODOBRENO

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>VRSTE KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM</b>
<b><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u></b> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.*</i> (2)
<b><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u></b> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter spp.</i> +* <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<b><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></b> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>INHERENTNO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI</b>
<b><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u></b> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u></b> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><u>Anaerobni mikroorganizmi</u></b> Osim gore navedenih
<b><u>Drugi mikroorganizmi</u></b> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinička učinkovitost dokazana je za osjetljive izolate kod odobrenih kliničkih indikacija + Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više država EU (\$):Prirodna srednja osjetljivost bez stečenog mehanizma rezistencije (1):Provedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i> ; ove studije pokazuju da ako se započne terapija antibioticima brzo nakon izlaganja, ne dolazi do pojave bolesti ako je liječenje provedeno s ciljem smanjivanja broja spora u organizmu ispod infektivne doze. Preporučena primjena u ljudi temelji se primarno na <i>in vitro</i> osjetljivosti te na podacima pokusa na životinjama i na ograničenim podacima primjene u ljudi. Dvomjesečno liječenje odraslih osoba oralnim ciprofloksacinom u dozi od 500 mg dva puta na dan smatra se učinkovitim u prevenciji infekcije antraksom u ljudi. Liječnici bi trebali slijediti nacionalne i/ili međunarodne dokumente konzensusa u vezi liječenja antraksa. (2):Meticilin-rezistentni <i>S. aureus</i> vrlo često pokazuje istodobnu rezistenciju prema fluorokinolonima. Stopa rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% kod svih vrsta stafilokoka te je obično viša kod nozokomijalnih izolata.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene pojedinačnih doza tableta ciprofloksacina od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se brzo i opsežno apsorbira, uglavnom iz tankog crijeva, dosežući maksimalne koncentracije u serumu nakon jedan do dva sata od primjene lijeka. Pojedinačne doze od 100–750 mg dosežu maksimalnu koncentraciju u serumu ( $C_{max}$ ) između 0,56 i 3,7 mg/l.

Koncentracije u serumu povećavaju se proporcionalno s dozama do 1000 mg.

Apsolutna bioraspodjeljivost je oko 70 do 80%.

Oralna doza od 500 mg koja se uzimala svakih 12 sati postiže površinu ispod krivulje koncentracije u serumu-vremena (AUC) koje je bilo jednako površini koja je postignuta intravenskom infuzijom 400 mg ciprofloksacina apliciranom tijekom 60 minuta 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, endometrija) gdje ukupne koncentracije premašuju one koje se postižu u plazmi.

### Biotransformacija

Pronađene su male koncentracije 4 metabolita: desetilenciprofloksacina (M1), sulfociprofloksacina (M2), oksociprofloksacina (M3) i formilciprofloksacina (M4). Metaboliti *in vitro* pokazuju antimikrobnu aktivnost, ali nižu u odnosu na osnovni spoj.

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

### Eliminacija

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

Izlučivanje ciprofloksacina (% doze)	Oralna primjena	
	Urin	Stolica
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

Bubrežni klirens je 180-300 ml/kg/h, a ukupni tjelesni klirens je između 480 i 600 ml/kg/h. Ciprofloksacin podliježe i glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Teško oštećenje funkcije bubrega dovodi do produljenja poluvremena eliminacije ciprofloksacina na 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 desetero djece mlađih od 1 godine, s teškom sepsom,  $C_{max}$  bilo je 6,1 mg/l (raspon 4,6-8,3 mg/l) nakon 1-satne intravenske infuzije u dozi od 10 mg/kg, u usporedbi s 7,2 mg/l (raspon 4,7-11,8 mg/l) u djece od 1-5 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,

<b>H A L M E D</b>
16 - 10 - 2023
<b>ODOBRENO</b>

predviđeno srednje poluvrijeme života 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 posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala ili toksičnog učinka na reprodukciju.

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

#### Utjecaj lijeka na zglobove

Slično kao drugi inhibitori giraze i ciprofloksacin uzrokuje oštećenja velikih nosivih zglobova mladih životinja.

Opseg oštećenja hrskavice ovisi o dobi, vrsti životinja i dozi. Rasterećenje zglobova može smanjiti oštećenja. U ispitivanjima s odraslim životinjama (štakor, pas) oštećenja hrskavice nije bilo. U ispitivanju na mladim biglovima visoke doze ciprofloksacina uzrokovale su teška oštećenja zglobova s terapijskim dozama nakon dvotjednog liječenja, koje su se vidjele i nakon 5 mjeseci.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra*

Karmelozanatrij, umrežena  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijev stearat  
Celuloza, mikrokristalična  
Natrijev škroboglikolat, vrste A  
Povidon

#### *Film ovojnica*

Hipromeloza  
Talk  
Titanijev dioksid (E171)  
Propilenglikol

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

5 godina

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

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

<b>H A L M E D</b>
16 - 10 - 2023
<b>ODOBRENO</b>

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **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**

Ciprinol 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-263610706

Ciprinol 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-809076543

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

*250 mg filmom obložene tablete:*

Datum prvog odobrenja: 23.05.1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14.02.2017.

*500 mg filmom obložene tablete:*

Datum prvog odobrenja: 27.12.1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14.02.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16. listopada 2023.

<b>H A L M E D</b>
<b>16 - 10 - 2023</b>
<b>ODOBRENO</b>