

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CILOXAN 3 mg/ml kapi za oko i uho, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine kapi za oko i uho sadrži 3 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacinklorid hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 0,06 mg benzalkonijevog klorida
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko i uho, otopina.
Ciloxan je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ulkus rožnice i površinske infekcije oka i adneksa koje uzrokuju osjetljivi sojevi određenih mikroorganizama koji reagiraju na ciprofloksacin (vidjeti dio 5.1.)

Akutne upale vanjskog uha i razvijene akutne upale srednjeg uha s iscjetkom kroz ventilacijsku cjevčicu čiji su uzročnici osjetljivi sojevi određenih mikroorganizama koji reagiraju na ciprofloksacin (vidjeti dio 5.1.)

4.2. Doziranje i način primjene

Okularna primjena

Primjena kod adolescenata i odraslih, uključujući starije osobe

Ulkus rožnice:

Ciloxan se mora primjenjivati u slijedećim intervalima, i tijekom noći:

Preporučeni način doziranja su po dvije kapi u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka svakih 15 minuta tijekom prvih šest sati, potom po dvije kapi svakih 30 minuta do kraja prvog dana.

Drugog dana u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka kapati po dvije kapi svakoga sata.

Od trećeg do četrnaestog dana u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka kapati po dvije kapi svaka četiri sata. Kod ulkusa rožnice liječenje može trajati više od četrnaest dana, odluku o duljini liječenja donijeti će liječnik.

Površinske infekcije oka i adneksa:

Preporučeni način doziranja je po jedna do dvije kapi u konjunktivalnu vrećicu (vrećice) četiri puta dnevno. Kod težih infekcija, mogu se tijekom prva dva dana ukapati jedna do dvije kapi svaka dva sata dok je bolesnik budan.

Terapija uobičajeno traje od 7 do 14 dana.

Preporučljivo je da bolesnik prstima lagano stisne jamicu između medijalnog očnog kuta i nosa nakon ukapavanja. Time se smanjuje sustavna apsorpcija i time mogućnost pojave sustavnih nuspojava.

U slučaju istovremene primjene više očnih lijekova, potrebno je načiniti razmak od 10-15 minuta između ukapavanja pojedinih vrsta kapljica.

Pedijatrijska populacija Doziranje kod pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine je isto kao i kod odraslih osoba.

Podaci dobiveni iz kliničke studije na pedijatrijskim bolesnicima, od rođenja do 1 mjeseca starosti, pokazuju kliničku i mikrobiološku učinkovitost Ciloxana primijenjenog za liječenje bakterijskog konjunktivitisa uz doziranje tri puta dnevno tijekom četiri dana.

Primjena kod osoba s oslabljenom funkcijom jetre i bubrega
Nema podataka o primjeni Ciloxana kod ove kategorije bolesnika.

Način primjene:
Potrebno je izbjegavati dodir kapaljke s okom, okolnom kožom ili ostalim površinama, zbog mogućnosti kontaminacije sadržaja.

Otološka primjena

Primjena kod odraslih, uključujući starije osobe
Kapaju se 4 kapi u zvučnik dva puta dnevno.

Kod bolesnika kojima je potrebna cjevčica za uho, doziranje se može udvostručiti samo kod prve primjene (npr. 6 kapi za pedijatrijske bolesnike i 8 kapi za odrasle).

Prosječno trajanje liječenja ne prelazi pet do deset dana. U nekim slučajevima liječenje se može produžiti, no u tim slučajevima savjetuje se dokazati osjetljivost lokalne flore.

Ako se ukapava više vrsta kapljica, potrebno je načiniti razmak između ukapavanja pojedinih vrsta od 10 do 15 minuta.

Pedijatrijska populacija

U zvučnik se ukapavaju 3 kapi lijeka dva puta dnevno. Sigurnost i djelotvornost primjene Ciloxana ustanovljena je na uzorku od 139 djece između 1 i 12 godina starosti. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Sigurnost i djelotvornost primjene kod djece ispod jedne godine starosti nije ustanovljena.

Primjena kod osoba s oslabljenom funkcijom jetre i bubrega
Nema podataka o primjeni Ciloxana kod ove kategorije bolesnika.

Način primjene:
Bočicu je prije primjene potrebno dobro protresti.
Bočicu je prije primjene potrebno ugrijati držeći je par minuta između dlanova. To će spriječiti neugodan osjećaj povezan s primjenom hladne otopine u uhu.

Bolesnik treba leći na suprotnu stranu od uha koje je potrebno ukapati, te ukapati kapi u uho. Potrebno je ostati u istom položaju oko pet do deset minuta nakon ukapavanja, kako bi kapi dospjele u vanjski slušni kanal. Ako je potrebno, postupak se ponavlja u drugom uhu.

Da bi se spriječila kontaminacija vrha kapaljke i otopine, potrebno je paziti da se vrhom kapaljke ne dotiču aurikula ili vanjski dio zvukovoda, okolna područja ili ostale površine.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na ciprofloksacin, druge kinolone ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opća primjena: okularna i otološka

Samo za okularnu i otološku primjenu.

Primjena Ciloxana mora se prekinuti pri prvoj pojavi kožnog crvenila/osipa ili bilo kojeg drugog znaka reakcije preosjetljivosti.

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti (anafilaktične reakcije), katkada i sa smrtnim ishodom, neke i nakon uzimanja prve doze, prijavljene su u bolesnika koji su sustavno primali kinolone. Neke su reakcije bile praćene kardiovaskularnim kolapsom, gubitkom svijesti, trncima, edemom ždrijela ili lica, dispnejom, urtikarijom i svrbežom. Samo mali broj bolesnika imao je reakcije preosjetljivosti u anamnezi.

Pri ozbiljnim anafilaktičnim reakcijama nužna je hitna intervencija epinefrinom i poduzimanje ostalih mjera oživljavanja, uključivši davanje kisika, intravensko davanje tekućine, intravensko davanje antihistaminika, kortikosteroida i presorskih amina, te održavanje prohodnosti dišnih putova, kad je klinički indicirano.

Umjerena do jaka fototoksičnost manifestirana kao reakcija uzrokovana pretjeranom izlaganju suncu uočena je kod bolesnika koji su bili izloženi sunčevim zrakama dok su sustavno primali neke od kinolona. Pretjerano izlaganje suncu potrebno je izbjegavati. Potrebno je prekinuti s terapijom u slučaju pojave fototoksičnosti.

Kao i kad je riječ o ostalim antibakterijskim pripravcima, pri produženoj primjeni ciprofloksacina moguć je porast neosjetljivih mikroorganizmima, uključivši gljivice. Ako nastupi superinfekcija, potrebno je započeti primjereno liječenje.

Upala i ruptura tetive moguća je kod sustavne terapije fluorokinolonima, uključujući ciprofloksacin, osobito kod starijih bolesnika i onih koji su istovremeno liječeni kortikosteroidima. Pri prvom znaku upale tetive mora se prekinuti primjena Ciloxana .

Okularna primjena

Samo za primjenu u oko.

Nakon skidanja poklopca, ukoliko je zaštitni obruč za evidenciju prvog otvaranja klimav, uklonite ga prije primjene lijeka.

Kod bolesnika s ulkusom rožnice i kod česte primjene Ciloxana u oko zabilježena je pojava bijelih precipitata (ostatata lijeka) koji su nestali nakon nastavljenе primjene Ciloxana. Nastanak precipitata ne isključuje nastavak primjene Ciloxana, niti štetno utječe na klinički tijek procesa oporavka. Precipitati su nastajali unutar 24 sata do 7 dana nakon početka terapije, a njihov nestanak varirao je u razdoblju od odmah do 13 dana nakon početka primjene.

Kod primjene Ciloxana u oko potrebno je uzeti u obzir rizik od rinofaringealnog prolaza što može pridonijeti pojavi i difuziji bakterijske rezistencije.

Ne preporuča se nošenje kontaktnih leća tijekom liječenja infekcije oka. Stoga je bolesnike potrebno uputiti da ne nose kontaktne leće tijekom liječenja s Ciloxanom.

Otopina Ciloxana sadrži konzervans benzalkonijev klorid, koji može uzrokovati iritacije oka i promijeniti boju mekih kontaktnih leća. Izbjegavati dodir s mekim kontaktnim lećama. U slučaju da je bolesnicima dozvoljeno nošenje kontaktnih leća, mora ih se uputiti da skinu kontaktne leće prije primjene kapi, te pričekaju najmanje 15 minuta nakon ukapavanja prije njihovog ponovnog stavljanja.

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo s Ciloxan kapima za oko u djece mlađe od jedne godine, posebno u novorođenčadi, vrlo je ograničeno.

Primjena Ciloxana u oko kod novorođenčadi s neonatalnim inkluzijskim konjunktivitisom uzrokovanim gonokokom ili klamidijom nije preporučena jer nije procijenjena kod ove vrste bolesnika. Novorođenčad s neonatalnim inkluzijskim konjunktivitisom mora primiti terapiju odgovarajuću njihovom stanju.

Otološka primjena

Samo za primjenu u uho.

Ciloxan sadrži benzalkonijev klorid koji može iritirati i uzrokovati kožne reakcije.

Pozorno medicinsko praćenje potrebno je i pri otološkoj primjeni, kako bi se pravodobno utvrdilo postoji li potreba za poduzimanjem drugih terapijskih mjera (sustavnog davanja antibiotika, kirurškog zahvata itd.).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost kod djece ispod jedne godine starosti nisu ustanovljene.

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka ustanovljena je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Iako su dostupni vrlo ograničeni podaci u bolesnika mlađih od 1 godine starosti liječenih zbog akutne upale vanjskog uha, nema razlika u samom procesu bolesti u ovoj skupini bolesnika, koji bi isključili primjenu ovog lijeka u bolesnika mlađih od 1 godine starosti. Obzirom da su podaci vrlo ograničeni, liječnik koji propisuje lijek mora ocijeniti kliničke koristi primjene u odnosu na poznate i moguće nepoznate rizike u slučaju propisivanja lijeka bolesnicima mlađim od 1 godine.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Pokazalo se, međutim, da sustavna primjena nekih kinolona povisuje koncentraciju teofilina u plazmi, interferira s metabolizmom kofeina, pojačava učinke peroralnog antikoagulansa varfarina i njegovih derivata, te prolazno povisuje razinu serumskog kreatinina u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin.

Uzimajući u obzir nisku sustavnu koncentraciju ciprofloksacina nakon lokalne okularne ili otološke primjene lijeka, interakcije s lijekovima nisu vjerojatne.

Ako se primjenjuje više od jednog lijeka za lokalnu primjenu u oko, lijekovi se moraju ukapati s oko 10-15 minuta razmaka, odnosno s najmanje 5 minuta razmaka između ukapavanja. Mast za oko potrebno je primijeniti posljednju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nisu provedene studije koje bi procijenile učinak lokalne primjene Ciloxana na plodnost u žena. Oralna primjena kod životinja nije ukazala na direktne štetne učinke na plodnost.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o lokalnoj primjeni Ciloxana u trudnica.

Ciprofloksacin prelazi u posteljicu i distribuira se amnijskim tekućinama u ljudi.

Kontrolirana prospektivna studija kod trudnih žena izloženih sustavnom ciprofloksacinu nije ukazala na povećani rizik za plod niti klinički značajnije nalaze kod djece do 1 godine starosti koja su bila izložena ciprofloksacinu.

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na direktne štetne učinke u odnosu na reproduktivnu toksičnost.

Očekivana sustavna izloženost ciprofloksacinu nakon lokalne primjene je niska. Kao mjera opreza, preporuča se izbjegavati primjenu Ciloxana tijekom trudnoće, osim ukoliko se ne očekuje da će terapijska korist premašiti mogući rizik za plod.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi nakon oralne primjene. Nije poznato izlučuje li se ciprofloksacin u majčino mlijeko u ljudi nakon lokalne okularne ili otološke primjene. Sustavno primijenjen ciprofloksacin izlučuje se u mlijeko. Kod dojilja koje su primale 750 mg ciprofloksacina svakih 12 sati 3 doziranja, koncentracije lijeka u mlijeku bile su više od koncentracija u serumu do 12 sati nakon primjene. Rizik za dojenče ne može se isključiti. Nužan je oprez kad se ciprofloksacin primjenjuje u dojilja (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ciloxan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kao i kod drugih kapi za oko, privremeno zamućen vid i ostali poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima. Ako se nakon primjene kapi vid zamuti, bolesnik mora pričekati da mu se vid razbistri prije upravljanja motornim vozilima ili rada sa strojevima.

Nema podataka o utjecaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima nakon otološke primjene Ciloxana. Utjecaj na sposobnost upravljanja nije očekivan.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Okularna primjena: U kliničkim studijama, najčešće zabilježene nuspojave nakon okularne primjene bile su nelagoda u oku, disgeusija i depoziti na rožnici, pojavivši se u otprilike 6%, 3% i 3% bolesnika.

Otološka primjena: U kliničkim studijama, najčešće zabilježene nuspojave nakon otološke primjene bile su svrbež u uhu i otoreja, pri čemu se svaka pojavila u nešto manje od 1% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Slijedeće su nuspojave zabilježene u kliničkim studijama i post-marketinškim prijavama s Ciloxanom i razvrstane su prema slijedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo

rijetko (<1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Okularna primjena

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (MedDRA preporučeni naziv)
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Rijetko</i> : preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	<i>Manje često</i> : glavobolja <i>Rijetko</i> : omaglica
Poremećaji oka	<i>Često</i> : depoziti na rožnici, nelagoda u oku, okularna hiperemija <i>Manje često</i> : keratopatija, točkasti keratitis, rožnični infiltrati, fotofobija, smanjena oštrina vida, edem vjeđa, zamućenje vida, bol u oku, suho oko, oteklina oka, svrbež oka, pojačano suzenje, iscjedak iz oka, krustanje na rubovima vjeđa, ekfolijacija vjeđa, edem konjunktive, eritem vjeđa <i>Rijetko</i> : očna toksičnost, keratitis, konjunktivitis, defekt rožničnog epitela, diplopija, hipoestezija oka, astenopija, hordeolum, iritacija oka, upala oka
Poremećaji uha i labirinta	<i>Rijetko</i> : bol u uhu
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Rijetko</i> : hipersekrecija paranazalnih sinusa, rinitis
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i> : disgeusija <i>Manje često</i> : mučnina <i>Rijetko</i> : diareja, abdominalna bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Rijetko</i> : dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Nepoznato</i> : poremećaj tetiva

Otološka primjena

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (MedDRA preporučeni naziv)
Poremećaji živčanog sustava	<i>Manje često</i> : glavobolja
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i> : bol u uhu, kongestija uha, otoreja, svrbež uha <i>Nepoznato</i> : tinitus
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje često</i> : dermatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Manje često</i> : pireksija

Opis odabranih nuspojava

Opća primjena: okularna i otološka

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti (anafilaktične reakcije), katkada i sa smrtnim ishodom, neke i nakon uzimanja prve doze, prijavljene su u bolesnika koji su sustavno primali kinolone.

Neke su reakcije bile praćene kardiovaskularnim kolapsom, gubitkom svijesti, trncima, edemom ždrijela ili lica, dispnejom, urtikarijom i svrbežom.

Pri sustavnom liječenju fluorokinolonima zabilježene su rupturi tetiva ramena, ruku, Ahilove i drugih, koje su zahtijevale kiruršku intervenciju ili su rezultirale u produljenju vremena oporavka. Studije i postmarketinško iskustvo sa sustavno primijenjenim fluorokinolonima ukazuju da rizik ovih ruptura može biti povećan kod bolesnika koji primaju kortikosteroide, posebno kod gerijatrijske populacije i kod tetiva pod velikim opterećenjem, uključujući Ahilovu tetivu.

Umjerena do jaka fototoksičnost zabilježena je kod bolesnika koji su liječeni sustavnim kinolonima. Ipak, fototoksične reakcije na ciprofloksacin nisu česte.

Lokalna primjena fluorokinolona može u vrlo rijetkim slučajevima dovesti do (generaliziranog) osipa, toksične epidermolize, ekfolijativnog dermatitisa, Stevens-Johnson sindroma i urtikarije.

Okularna primjena

U izoliranim slučajevima kod okularne primjene ciprofloksacina zabilježeno je zamućenje vida, smanjena vidna oštrina, i precipitati lijeka.

Otološka primjena

Kod otološke primjene sastojci rijetko izazivaju reakcije. Ipak, kao i s bilo kojim lijekom koji se primjenjuje na kožu, moguća je alergijska reakcija na sastojke ovog lijeka.

Pedijatrijska populacija

Okularna primjena

Sigurnost i djelotvornost Ciloxana utvrđena je kod 230 djece između 0 i 12 godina starosti. Nije zabilježena pojava ozbiljne nuspojave kod ove grupe bolesnika.

Otološka primjena

Sigurnost i djelotvornost Ciloxana utvrđena je kod 193 djece između 1 i 12 godina starosti. Nije zabilježena pojava ozbiljne nuspojave kod ove grupe bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Nije zabilježen slučaj predoziranja nakon lokalne primjene.

Ne postoje podaci o slučajnoj ili namjernoj ingestiji kod ljudi. Rizik od predoziranja ingestijom ovih kapi je mali.

U slučaju predoziranja nakon okularne primjene, kapi je iz oka potrebno isprati mlakom tekućom vodom.

U slučaju predoziranja nakon otološke primjene, bolesnik treba okrenuti glavu i pustiti da tekućina iscure iz uha.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka i bolesti uha, Antiinfektivi

ATK oznaka: S03AA07

Mehanizam djelovanja:

Ciprofloksacin

Ciloxan sadrži kinolon ciprofloksacin hidroklorid.

Primarno mjesto djelovanja kinolona je bakterijska DNK sinteza. Ovi kemijski spojevi utječu na bakterijsko djelovanje inhibirajući DNK girazu.

Ciprofloksacin pokazuje *in vitro* djelotvornost prema širokom rasponu Gram-negativnih bakterija uključujući *Pseudomonas aeruginosa*. Djelotvoran je i protiv Gram-pozitivnih bakterija kao što su stafilocoki i streptokoki.

Osjetljivost

Okularna primjena

Ciprofloksacin je pokazao djelotvornost prema većini sojeva slijedećih mikroorganizama, *in vitro* i u kliničkim infekcijama oka:

Gram-pozitivni mikroorganizmi

Staphylococcus aureus (uključivši sojeve osjetljive na meticilin i sojeve rezistentne na meticilin)

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus spp., druge koagulaza negativne *Staphylococcus spp.*, uključujući *S. haemolyticus* i *S. hominis*

Corynebacterium spp.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus (skupina *viridans*)

Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter spp.

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Moraxella spp. (uključujući *M. catarrhalis*)

Otološka primjena

Ciprofloksacin pokazuje *in vitro* djelotvornost prema širokom rasponu Gram-negativnih bakterija uključujući *Pseudomonas aeruginosa*. Djelotvoran je i protiv Gram-pozitivnih bakterija kao što su stafilocoki i streptokoki.

Ciprofloksacin pokazuje široki raspon aktivnosti *in vivo* ($MIC_{90S} \leq 2.0 \mu\text{g/ml}$) prema patogenima izoliranim kod pacijenata s akutnom upalom vanjskog uha, rezultati kliničkih studija su slijedeći:

Vrsta mikroorganizma	Izolirano N=	MIC _{min} (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	MIC _{max} (µg/ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1089	0.03	0.13	0.25	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	221	0.13	0.50	1.0	128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	257	0.06	0.25	0.50	128
<i>Staphylococcus caprae</i>	75	0.13	0.50	0.50	2.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	53	0.50	1.0	2.0	4.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	0.004	0.016	0.032	0.25

Ciprofloksacin pokazuje učinkovitost protiv patogeno izoliranih u pacijenata s kroničnom upalom srednjeg uha s timpanostomskom cjevčicom (AOMT):

Vrsta mikroorganizma	Izolirano N=	MIC _{min} (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	MIC _{max} (µg/ml)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	197	0.25	1.0	2.0	8.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	134	0.06	0.25	1.0	>128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	132	0.03	0.25	0.50	128
<i>Haemophilus influenzae</i>	122	0.004	0.008	0.016	0.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103	0.06	1.0	64	64
<i>Moraxella catarrhalis</i>	37	0.008	0.03	0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i>	15	0.008	0.03	128	>128

Okularna primjena

In vitro, ciprofloksacin je pokazao učinkovitost protiv većine sojeva niže navedenih mikroorganizama; međutim klinički značaj ovih podataka kod oftalmičkih upala je nepoznat. Sigurnost i djelotvornost ciprofloksacina u liječenju ulceracija rožnice ili konjunktivitisa uzrokovanih ovim mikroorganizmima, nije potvrđena odgovarajućim i dobro kontroliranim kliničkim studijama.

Niže navedeni mikroorganizmi smatraju se osjetljivima kada se procjenjuju koristeći sustavne točke prijeloma. Međutim, korelacija između *in vitro* sustavne točke prijeloma i oftalmološke efikasnosti nije ustanovljena. Ciprofloksacin pokazuje *in vitro* minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) od 1 µg/ml ili manje (točka prijeloma sustavne osjetljivosti) protiv većine (90%) sojeva slijedećih očnih patogeno:

Gram-pozitivni mikroorganizmi

Bacillus vrsta

Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter calcoaceticus
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella pneumoniae
Neisseria gonorrhoeae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Serratia marcescens

Ostali mikroorganizmi

Peptococcus spp., *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, i *Clostridium perfringens* su osjetljivi.

Neosjetljivi

Neki od sojeva *Burkholderia cepacia* i *Stenotrophomonas maltophilia* su rezistentni na ciprofloksacin, kao što su i neke od anaerobnih bakterija, posebno *Bacteroides fragilis*.

Ostale informacije

Minimalna baktericidna koncentracija (MBC) općenito ne prelazi minimalnu inhibicijsku koncentraciju (MIC) za faktor veći od 2.

Otološka primjena

In vitro, ciprofloksacin je pokazao učinkovitost protiv većine sojeva niže navedenih mikroorganizama; međutim klinički značaj ovih podataka kod oftalmičkih upala je nepoznat. Sigurnost i djelotvornost ciprofloksacina u liječenju akutnih infekcija vanjskog uha uzrokovanih ovim mikroorganizmima, nije potvrđena odgovarajućim i dobro kontroliranim kliničkim studijama.

Niže navedeni mikroorganizmi smatraju se osjetljivima kada se procjenjuju koristeći sustavne točke prijeloma. Međutim, korelacija između *in vitro* sustavne točke prijeloma i otološke efikasnosti nije ustanovljena. Ciprofloksacin pokazuje *in vitro* minimalne inhibitorске koncentracije od 1 µg/ml ili manje (točka prijeloma sustavne osjetljivosti) protiv većine (90%) sojeva slijedećih očnih patogena:

Gram-pozitivni mikroorganizmi

Bacillus

Corynebacterium

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus caprae

Staphylococcus capitis

Staphylococcus capitis

Staphylococcus haemolyticus

Streptococcus pneumoniae

Viridans group Streptococcus

Gram-negativni mikroorganizmi

Achromobacter xylosoxidans subsp. xylosoxidans

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter junii

Acinetobacter lwoffii

Acinetobacter radioresistans

Acinetobacter ganospecies 3

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

Pseudomonas stutzeri

Serratia marcescens

Ciprofloksacin je pokazao *in vitro* djelotvornost protiv većine sojeva slijedećih mikroorganizama za koje se zna da su uključeni u patologiju srednjeg uha:

Gram-pozitivni mikroorganizmi:

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae

Gram-negativni mikroorganizmi:

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa.

Rezistencija na ciprofloksacin obično se sporo razvija. Paralelna rezistencija zabilježena je s ovom grupom inhibitora giraze.

Studije bakteriološke osjetljivosti pokazale su da je većina mikroorganizama osjetljiva na ciprofloksacin osjetljiva i na ostale fluorokinolone. Kliničke studije su pokazale vrlo nisku učestalost izolacije sojeva sa stečenom rezistencijom na ciprofloksacin.

Ciprofloksacin ne pokazuje križnu reaktivnost s ostalim protumikrobnim lijekovima poput beta-laktamskih, aminoglikozidnih, tetraciklinskih, makrolidnih i peptidnih antibiotika kao ni sa suflonamidima i derivatima trimetoprima i nitrofurana. Stoga mikroorganizmi rezistentni na te lijekove mogu biti osjetljivi na ciprofloksacin.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ciprofloksacin ima izvrsna penetracijska svojstva nakon lokalne očne primjene u ljudi. Koncentracija ciprofloksacina zadržana u suznom filmu, rožnici i prednjoj sobici oka je deset do nekoliko stotina puta veća od MIC₉₀ za osjetljive očne patogene.

Sustavna apsorpcija ciprofloksacina nakon lokalne očne primjene je niska. Nivoi ciprofloksacina u plazmi nakon sedam dana lokalne primjene kretali su se od nemjerljivih (<1.25 ng/ml) do 4.7 ng/ml. Vršna količina ciprofloksacina u plazmi postignuta nakon lokalne očne primjene je otprilike 450 puta manja od one koja je zapažena nakon jedne primjene oralne doze od 250 mg ciprofloksacina.

U djece s otorejom, povezanom sa smještanjem cjevčice za uho, ili perforacijom bubnjića, otološka primjena ciprofloksacina nije donijela mjerljive koncentracije ciprofloksacina u plazmi kod 5 ng/ml limita detekcije.

Kod činčila, ciprofloksacin se distribuira u plazmu i tekućinu srednjeg uha nakon intramuskularne injekcije, i prolazi u unutarnje uho nakon lokalne primjene u srednje uho.

Sustavna farmakokinetička svojstva ciprofloksacina su dobro provjerena. Ciprofloksacin se široko distribuira u tkiva tijela, s koncentracijama većim od onih u plazmi. Vidni volumen distribucije u stanju mirovanja je 1,7-2,7 l/kg. Vežanje serumskih proteina je 16-43%. Poluživot ciprofloksacina u serumu iznosi 3-5 sati. Nakon oralne primjene jedne doze u količinama od 250 do 750 mg kod odraslih osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, 15-50% doze se izlučuje u urinu u nepromijenjenom obliku i 10-15% kao metaboliti unutar 24 sata. Ciprofloksacin i njegova četiri primarna metabolita se izlučuju kroz urin i izmet. Bubrežno čišćenje je prosječno 300-479 ml/minuti. Otprilike 20-40% doze se izlučuje u izmetu u nepromijenjenom obliku i metabolitima unutar 5 dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ciprofloksacin i ostali kinoloni mogu uzrokovati artropatiju kod mladunaca većine životinjskih vrsta, što su pokazali testovi nakon oralne primjene. Kod količine od 30 mg/kg ciprofloksacina utjecaj na zglob bio je minimalan. Ova doza je 270 puta veća od preporučene otološke kliničke doze ako dijete od 10 kg liječimo s 0,27 mg ciprofloksacina u svako uho, dva puta dnevno. Jednomjesečna studija, lokalne očne primjene Ciloxana kod mladunčadi pasa nije ukazala na nikakva oštećenja zglobova. Isto tako nema dokaza o utjecaju na zglobove koji nose težinu tijela.

Dodatno, kod 634 djeteta liječenih s oralno primijenjenim ciprofloksacinom, klinički i radiološki monitoring nije otkrio skeletalnu toksičnost.

Istraživanja utjecaja na reprodukciju provedena na štakorima i miševima s dozama 50 puta većim od maksimalne doze preporučene za dnevnu primjenu kod ljudi i u dozama 900 puta većim od preporučene za otološku primjenu (ukoliko se dijete od 10 kg ili odrasli čovjek od 50 kg liječi s 0.27 mg ili 0.36 mg ciprofloksacina, dva puta dnevno u svako uho) nisu pokazala mogući utjecaj na plodnost niti oštećenje ploda uzrokovano ciprofloksacinom.

Ciprofloksacin, 30 i 100 mg/kg, oralno primijenjen, nije imao teratogeni utjecaj kod kunića, iako je jaka maternalna toksičnost uočena kod oba doziranja. Nakon intravenozne primjene do 20 mg/kg nije uočena pojava maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ni teratogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
natrijev acetat trihidrat (E262)
acetatna kiselina (E260)
manitol (E421)
dinatrijev edetat
natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nema.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti lijeka u primjeni iznosi 4 tjedna.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne stavljati u hladnjak, ne zamrzavati.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Držati bočicu dobro zatvorenom.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine kapi za oko i uho u plastičnoj bočici s kapaljkom i zatvaračem, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva. Neiskorišteni lijek se zbrinjava sukladno propisima za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37b
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-578076301

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. rujna 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Srpanj, 2018.