

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cipromed 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna 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.

Cipromed 500 mg filmom obložene tablete su bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutim „CIP 500“ i urezom na jednoj strani. Na drugoj strani tablete su ravne. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cipromed je indiciran u liječenju infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na ciprofloksacin (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Prije početka liječenja potrebno je obratiti posebnu pozornost na dostupne podatke o rezistenciji na ciprofloksacin.

Također, u obzir se moraju uzeti službene smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova.

Odrasli

- infekcije donjih dišnih putova uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
 - egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti
 - bronho-pulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili bronhiektazija
 - pneumonija
- kronična gnojna upala srednjeg uha
- akutna egzacerbacija kroničnog sinusitisa, osobito ako su uzročnici Gram-negativne bakterije
- infekcije mokraćnog sustava
 - nekomplikirani akutni cistitis – Cipromed se za nekomplikirani 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 *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orhitis uključujući i infekcije uzrokovane osjetljivom *Neisseria gonorrhoeae*
 - upalna bolest zdjelice uključujući i infekcije uzrokovane osjetljivom *Neisseria gonorrhoeae*

- infekcije probavnog sustava (npr. putnička dijareja)
- intra-abdominalne infekcije
- infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- maligna upala vanjskog uha (maligni *otitis externa*)
- infekcije kostiju i zglobova
- profilaksa invazivnih infekcija izazvanih uzročnikom *Neisseria meningitidis*
- inhalacijski antraks (post-ekspozicijska profilaksa i liječenje).

Ciprofloksacin se može primijeniti u liječenju bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se pretpostavlja da je izazvana bakterijskom infekcijom.

Djeca i adolescenti

- bronho-pulmonalne infekcije u bolesnika s cističnom fibrozom izazvane uzročnikom *Pseudomonas aeruginosa*
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis
- inhalacijski antraks (post-ekspozicijska profilaksa i liječenje).

Ciprofloksacin se može koristiti u liječenju teških infekcija u djece i adolescenata ako je to neophodno.

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.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

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

Liječenje nekih infekcija (npr. zdjelična upalna bolest, intra-abdominalne infekcije, infekcije u bolesnika s neutropenijom te infekcije kostiju i zglobova) može zahtijevati istodobnu primjenu ciprofloksacina i drugih odgovarajućih antimikrobnih lijekova, ovisno o uzročniku.

Odrasli

Indikacije		Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući i početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Infekcije donjih dišnih putova		500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
Infekcije gornjih dišnih putova	Akutna egzacerbacija kroničnog sinuitisa	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana

	Kronična gnojna upala srednjeg uha	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
	Maligna upala vanjskog uha	750 mg dvaput na dan	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije mokraćnog sustava (vidi dio 4.4)	Nekomplicirani akutni cistitis	250 mg dvaput na dan do 500 mg dvaput na dan	3 dana
		U žena prije menopauze, može se primijeniti jednokratna doza od 500 mg	
	Komplicirani cistitis, akutni pijelonefritis	500 mg dvaput na dan	7 dana
	Komplicirani pijelonefritis	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	Najmanje 10 dana, u specifičnim slučajevima (kao što je apsces) može se produžiti na više od 21 dan
	Prostatitis	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	2 do 4 tjedna (akutno) do 4 do 6 tjedana (kronično)
Infekcije spolnog sustava	Gonokokni uretritis i cervicitis	500 mg kao jednokratna doza	1 dan (jednokratna doza)
	Epididimo-orhitis i upalna bolest zdjelice	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	najmanje 14 dana
Infekcije probavnog sustava i intra-abdominalne infekcije	Proljev uzrokovan bakterijskim uzročnicima uključujući <i>Shigell spp.</i> osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1, i empirijsko liječenje težih slučajeva putničke dijareje	500 mg dvaput na dan	1 dan
	Proljev uzrokovan <i>Shigellom dysenteriae</i> tip 1	500 mg dvaput na dan	5 dana
	Proljev uzrokovan <i>Vibriom cholerae</i>	500 mg dvaput na dan	3 dana
	Trbušni tifus	500 mg dvaput na dan	7 dana
	Intra-abdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	5 do 14 dana

Infekcije kože i mekih tkiva	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	najdulje 3 mjeseca
Bolesnici s neutropenijom i vrućicom za koju se pretpostavlja da je izazvana bakterijskom infekcijom. Ciprofloksacin treba primijeniti u kombinaciji s odgovarajućim antibioticima u skladu s važećim smjernicama	500 mg dvaput na dan do 750 mg dvaput na dan	Liječenje treba trajati kroz cijelo vrijeme trajanja neutropenije
Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih s <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg kao jednokratna doza	1 dan (jednokratna doza)
Inhalacijski antraks – post-ekspozicijska profilaksa i liječenje u osoba u kojih se liječenje može provesti oralnim putem. Primjenu lijeka je potrebno započeti što je prije moguće nakon sumnje na izloženost ili potvrde izloženosti	500 mg dvaput na dan	60 dana nakon potvrde o izloženosti uzročniku <i>Bacillus anthracis</i>

Djeca i adolescenti

Indikacije	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući i početno parenteralno liječenje ciprofloksacinom)
Cistična fibroza	20 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 750 mg	10 do 14 dana
Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis	10 do 20 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 750 mg	10 do 21 dana
Inhalacijski antraks – post-ekspozicijska profilaksa i liječenje u osoba u kojih se liječenje može provesti oralnim putem. Primjenu lijeka je potrebno započeti što je prije moguće nakon sumnje na izloženost ili potvrde izloženosti	10 do 15 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 500 mg	60 dana nakon potvrde o izloženosti <i>Bacillus anthracis</i>
Druge teške infekcije	20 mg/kg tjelesne težine dvaput na dan; pojedinačna doza ne smije biti veća od 750 mg	Ovisno o tipu infekcije

Starije osobe

U liječenju starijih bolesnika dozu je potrebno odabrati ovisno o težini infekcije i klirensu kreatinina.

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Preporučene početne i doze održavanja za bolesnike s poremećajem funkcije bubrega:

Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m ²)	Serumski kreatinin (μmol/L)	Oralna doza (mg)
> 60	< 124	Vidjeti uobičajeno doziranje
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 poremećajem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

Doziranje u djece s poremećajem funkcije bubrega i/ili jetre nije ispitivano.

Način primjene

Tablete se trebaju progutati cijele s tekućinom. Mogu se uzimati neovisno o obroku. Ako se uzmu na prazan želudac, apsorpcija djelatne tvari je ubrzana.).

Tablete ciprofloksacina mogu se uzimati tijekom obroka koji sadrže mliječne proizvode ili pića obogaćena mineralima. Međutim, Cipromed tablete ne smiju se primjenjivati istodobno s mliječnim proizvodima (npr. mlijekom, jogurtom) ili pićima obogaćenim mineralima (npr. sok od naranče obogaćen kalcijem) kada se ti proizvodi ili pića uzimaju samostalno odvojeno od obroka. Slijedom toga, Cipromed tablete treba primijeniti 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon mliječnih proizvoda ili pića obogaćenih mineralima kada se ti proizvodi i pića uzimaju odvojeno od obroka, kao što je preporučeno za lijekove koji sadrže kalcij (vidjeti dio 4.5, odlomak Hrana i mliječni proizvodi).

U težim slučajevima ili ako bolesnici ne mogu progutati tabletu (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani) preporučuje se započeti liječenje ciprofloksacinom intravenski sve dok ne bude moguć prelazak na oralnu primjenu.

Cipromed tablete ne smiju se mrviti i stoga nisu prikladne za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji ne mogu progutati tablete. U tih bolesnika može se primijeniti druga formulacija (oralna suspenzija).

Ako se doza propusti, treba je uzeti bilo kada, ali najkasnije 6 sati prije sljedeće planirane doze. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 6 sati, propuštenu dozu ne treba uzeti i liječenje treba 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 ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- preosjetljivost na ostale lijekove iz skupine kinolona
- 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 koristi i rizika (vidjeti također dio 4.3).

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 ciprofloksacina treba odmah prekinuti, a bolesnicima savjetovati da se obrate za savjet liječniku koji im je propisao lijek.

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

Monoterapija ciprofloksacinom nije prikladna za liječenje teških infekcija i infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. U tim slučajevima potrebno je ciprofloksacin primijeniti u kombinaciji s odgovarajućim antimikrobnim lijekovima.

*Streptokokne infekcije (uključujući i *Streptococcus pneumoniae*)*

Ciprofloksacin se ne preporučuje u liječenju streptokoknih infekcija zbog nedovoljne učinkovitosti.

Infekcije spolnog sustava

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i upalna bolest zdjelice mogu biti uzrokovani tipovima *Neisseriae gonorrhoeae* rezistentnim na fluorokinolone.

Stoga se ciprofloksacin mora 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 nekomplikiranom cistitisu u žena u premenopauzi, povezana s manjom djelotvornošću nego duže trajanje liječenja. Ovo treba uzeti u obzir budući da se povećava stupanj rezistencije *Escherichia-e coli* na kinolone.

Intra-abdominalne infekcije

Postoje ograničeni podaci o učinkovitosti ciprofloksacina u liječenju post-operacijskih intra-abdominalnih infekcija.

Putnička dijareja

Prilikom izbora liječenja treba uzeti u obzir informacije o rezistenciji uzročnika na ciprofloksacin u državama koje je bolesnik posjetio.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba primijeniti u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima, ovisno o rezultatima mikrobioloških pretraga.

Inhalacijski antraks

Primjena u ljudi se temelji na *in vitro* podacima o osjetljivosti i podacima iz istraživanja na životinjama te ograničenim podacima o humanoj primjeni. Tijekom liječenja liječnik treba uzeti u obzir nacionalni i/ili internacionalni konsenzus o liječenju antraksa.

Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina u djece i adolescenata mora biti u skladu sa službenim smjernicama. Terapiju treba započeti isključivo liječnik s iskustvom liječenja cistične fibroze i/ili teških infekcija u djece i adolescenata.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da ciprofloksacin uzrokuje artropatiju u nosivim zglobovima u životinja u razvoju. Podaci o sigurnosti primjene ciprofloksacina u djece iz randomiziranog dvostruko-slijepog kliničkog ispitivanja (ciprofloksacin: n = 335, srednja dob = 6,3 godine; komparator: n = 349, srednja dob = 6,2 godine; raspon godina = 1–17 godina) ukazuju da je incidencija artropatije povezane s primjenom lijeka (na temelju kliničkih simptoma i znakova povezanih sa zglobovima) do dana +42 bila 7,2% i 4,6%. Incidencija artropatije povezane s primjenom lijeka nakon jednogodišnjeg praćenja bila je 9,0% i 5,7%. Povećanje broja slučajeva artropatije povezane s primjenom lijeka između skupina ispitanika tijekom vremena nije bilo statistički značajno. Liječenje ciprofloksacinom treba započeti tek nakon pažljive procjene odnosa rizika i koristi, zbog mogućih nuspojava povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivima (vidjeti dio 4.8.).

Bronho-pulmonalne infekcije kod cistične fibroze

U klinička ispitivanja su bila uključena djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina. Iskustvo u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina je ograničeno.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis

Liječenje infekcija mokraćnog sustava ciprofloksacinom treba uzeti u obzir u slučajevima u kojima se ne mogu primijeniti drugi lijekovi i treba se temeljiti na rezultatima mikrobioloških testiranja.

Klinička ispitivanja obuhvaćala su djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina.

Ostale specifične teške infekcije

Ciprofloksacin se koristi u liječenju ostalih teških infekcija u skladu sa službenim smjernicama ili nakon pažljive procjene rizika i koristi u slučajevima u kojima se ne mogu primijeniti drugi lijekovi ili nakon neuspjeha konvencionalnog liječenja te kad mikrobiološki nalazi opravdavaju primjenu ciprofloksacina.

Liječenje specifičnih teških infekcija ciprofloksacinom nije evaluirano (osim gore navedenih infekcija) u kliničkim ispitivanjima te je kliničko iskustvo ograničeno. Stoga se preporučuje oprez prilikom liječenja bolesnika s tim infekcijama.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se javiti već nakon prve doze (vidjeti dio 4.8.) i mogu biti opasne po život. U slučaju takve reakcije liječenje ciprofloksacinom treba odmah prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Mišićno-koštani sustav

Ne preporučuje se primjena ciprofloksacina u bolesnika koji su imali probleme s tetivama tijekom liječenja drugim kinolonima. Ipak, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološki dokazane osjetljivosti uzročnika i pažljive procjene rizika u odnosu na korist liječenja, ciprofloksacin se može propisati i tim bolesnicima za liječenje teških infekcija, osobito u slučaju neuspjeha standardne terapije ili bakterijske rezistencije, 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. 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.

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

Poremećaji oka

Ako se pojave poremećaji vida ili bilo kakve promjene na očima, bolesnik se mora odmah posavjetovati s oftalmologom.

Fotosenzitivnost

Ciprofloksacin može izazvati fotosenzitivne reakcije. Bolesnici liječeni ciprofloksacinom trebaju izbjegavati direktno izlaganje jakom suncu ili UV zračenju tijekom terapije (vidjeti dio 4.8).

Središnji živčani sustav

Poznato je da ciprofloksacin, kao i drugi kinoloni, može izazvati epileptičke napade ili sniziti prag za konvulzije. Prijavljeni su slučajevi *statusa epilepticus*-a. Ciprofloksacin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poremećajima središnjeg živčanog sustava koji imaju sklonost epileptičkim napadima. U slučaju epileptičkog napada treba prekinuti primjenu ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8). Psihijatrijske reakcije se mogu javiti već nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu napredovati do suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida. U tim slučajevima treba prekinuti liječenje ciprofloksacinom.

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).

Srčani poremećaji

Potreban je oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin, u bolesnika u kojih postoje faktori rizika za produljenje QT intervala poput:

- kongenitalni sindrom produljenog QT intervala
- istodobna primjena lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (npr. klasa IA i III antiaritmika, triciklički antidepressivi, makrolidi, antipsihotici)
- neliječeni poremećaj elektrolita (npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija)
- srčane bolesti (npr. zatajivanje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

Starije osobe i žene mogu biti osjetljivije na lijekove koji produljuju QT interval. Stoga je potreban oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin, u ovih skupina bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 Stariji bolesnici, 4.5, 4.8 i 4.9).

Hipoglikemija

Kao i s drugim kinolonima, hipoglikemija je zabilježena najčešće u dijabetičara, posebno u starijoj populaciji. U svih dijabetičkih bolesnika, preporučuje se pažljivo praćenje glukoze u krvi (vidjeti dio 4.8).

Probavni sustav

Pojava teške i perzistirajuće dijareje tijekom ili nakon liječenja (i nekoliko tjedana nakon liječenja) može ukazivati na kolitis povezan s primjenom antibiotika (po život opasno stanje s mogućim smrtnim ishodom) koji je potrebno odmah odgovarajuće liječiti (vidjeti dio 4.8). U takvim je slučajevima odmah potrebno prekinuti primjenu ciprofloksacina i započeti odgovarajuću terapiju. Primjena antiperistaltika je kontraindicirana.

Bubrezi i mokraćni sustav

Zabilježena je kristalurija povezana s primjenom ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8). Bolesnici koji primaju ciprofloksacin moraju uzimati veće količine tekućine te se mora izbjegavati prekomjerna lužnatost urina.

Poremećaji funkcije bubrega

Obzirom da se ciprofloksacin značajno izlučuje u nepromijenjenom obliku putem bubrega, potrebna je prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2) kako bi se izbjegle nuspojave vezane uz nakupljanje ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sustav

Zabilježeni su slučajevi jetrene nekroze i po život opasnog zatajivanja jetre tijekom primjene ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave bilo kojeg znaka ili simptoma bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamni urin, svrbež ili osjetljivost abdomena) liječenje treba prekinuti.

Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Tijekom primjene ciprofloksacina u bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije. Primjenu ciprofloksacina u tih bolesnika treba izbjegavati, osim u slučajevima kada očekivana korist nadilazi mogući rizik liječenja. Tada bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se na vrijeme uočila pojava hemolize.

Rezistencija

Tijekom ili nakon liječenja ciprofloksacinom može doći do razvoja rezistencije s ili bez pojave superinfekcije s razvijenom kliničkom slikom. Rizik nastanka rezistencije je osobito povećan tijekom dugotrajnog liječenja, tijekom liječenja nosokomialnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih uzročnicima iz roda *Staphylococcus* i *Pseudomonas*.

Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i stoga može doći do povećanja serumske koncentracije istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju tim enzimom (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Stoga, u bolesnika koji istodobno uzimaju spomenute lijekove, potrebno je pažljivo pratiti pojavu kliničkih znakova predoziranja. Može biti potrebno i mjerenje serumske koncentracije tih lijekova (npr. teofilina) (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirana.

Metotreksat

Ne preporučuje se istodobna primjena ciprofloksacina i metotreksata (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s pretragama

In vitro aktivnost ciprofloksacina protiv *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog ispitivanja u uzorcima uzetim od bolesnika koji se liječe ciprofloksacinom.

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.

Disglukemija

Kao i kod svih kinolona prijavljeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući i hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8), obično u 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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi koji produljuju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorokinolone, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (npr. klasa IA i III antiaritmika, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (vidjeti dio 4.4).

Stvaranje kelirajućih kompleksa

Tijekom istodobne oralne primjene ciprofloksacina i lijekova koji sadrže polivalentne katione ili mineralne dodatke (npr. kalcij, magnezij, aluminij, željezo), polimernih vezača fosfata (npr. sevelamer ili lantanov karbonat), sukralfata ili antacida, te visoko puferiranih lijekova (npr. didanozin) koji sadrže magnezij, aluminij ili kalcij, apsorpcija ciprofloksacina je smanjena. Stoga ciprofloksacin treba primijeniti 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon primjene spomenutih lijekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na skupinu blokatora H₂-receptora.

Hrana i mliječni proizvodi

Uobičajena prehrana koja sadržava male količine kalcija ne utječe bitno na apsorpciju ciprofloksacina. Slijedom toga, Cipromed tablete mogu se uzimati tijekom obroka koji sadrže mliječne proizvode ili mineralna pića. Međutim, Cipromed tablete koje se primjenjuju istodobno s mliječnim proizvodima ili pićima obogaćenim mineralima (npr. mlijekom, jogurtom, sokom od naranče obogaćenim kalcijem) kada se ti proizvodi ili pića uzimaju samostalno odvojeno od obroka, mogu smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu mliječnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima koji se uzimaju odvojeno od obroka s Cipromed tabletama i tablete treba primjenjivati 1-2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon mliječnih proizvoda ili napitaka obogaćenih mineralima kada se ti proizvodi i pića uzimaju samostalno odvojeno od obroka, kao što je preporučeno za lijekove koji sadrže kalcij (vidjeti dio 4.2). Vidi također gornji odlomak Stvaranje kelirajućih kompleksa.

Probenecid

Probenecid interferira s renalnom sekrecijom ciprofloksacina. Istodobna primjena probenecida i ciprofloksacina dovodi do povećanja serumske koncentracije ciprofloksacina.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava apsorpciju ciprofloksacina (primijenjenog oralno) i time skraćuje vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi. Nije zabilježen učinak na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istodobna primjena ciprofloksacina i omeprazola uzrokuje blago smanjenje C_{max} i AUC ciprofloksacina.

Učinci ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne smije primjenjivati istodobno s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3). U kliničkom ispitivanju na zdravim ispitanicima tijekom istodobne primjene tizanidina i ciprofloksacina zabilježen je porast serumske koncentracije tizanidina (sedmerostruki porast C_{max} , raspon: 4-21; AUC: deseterostruki porast, raspon: 6-24). Povećanje serumske koncentracije tizanidina je povezano s pojačanim hipotenzivnim i sedativnim učinkom.

Metotreksat

Renalni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran tijekom istodobne primjene ciprofloksacina, što može dovesti do povećanja razine metotreksata u plazmi i povećanog rizika od toksičnih reakcija povezanih s primjenom metotreksata. Stoga se istodobna primjena ovih lijekova ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Teofilin

Istodobna primjena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog povećanja serumske koncentracije teofilina s posljedičnim nuspojavama koje rijetko mogu biti opasne po život ili s fatalnim ishodom. Tijekom istodobne primjene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju teofilina te po potrebi smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Drugi derivati ksantina

Tijekom istodobne primjene s ciprofloksacinom zabilježene su i povećane serumske koncentracije kofeina ili pentoksifilina.

Fenitoin

Tijekom istodobne primjene ciprofloksacina i fenitoina može doći do povećanja ili smanjenja serumske razine fenitoina, stoga se preporučuje praćenje razine lijeka.

Ciklosporin

Istodobna primjena s ciklosporinom dovodi do prolaznog porasta koncentracije kreatinina u serumu. Stoga je potrebno često (dva puta tjedno) kontrolirati razinu kreatinina u serumu.

Antagonisti vitamina K

Istodobna primjena ciprofloksacina i antagonista vitamina K može pojačati njegov antikoagulacijski učinak. Rizik je varijabilan, ovisno o vrsti infekcije, dobi i općem stanju bolesnika, stoga je teško procijeniti stvaran utjecaj fluorokinolona na povećanje INR (eng. *international normalised ratio*). Preporučuje se često praćenje INR tijekom i neposredno nakon istodobne primjene ciprofloksacina s antagonistom vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

Rezultati kliničkih studija su pokazali da istodobna primjena duloksetina i jakih inhibitora CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin može dovesti do porasta vrijednosti AUC i C_{max} duloksetina. Iako se ne raspolaže kliničkim podacima o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom, slični učinci se mogu očekivati nakon istodobne primjene (vidjeti dio 4.4).

Ropinirol

U kliničkim ispitivanjima je zabilježeno da istodobna primjena ropinirola i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora CYP450 1A2 izoenzima, rezultira povećanjem C_{max} i AUC ropinirola za 60% i 84%. Praćenje nuspojava povezanih s ropinirolom i prilagodba doze se preporučuju tijekom i kratko nakon istodobne primjene ciprofloksacina (vidjeti dio 4.4).

Lidokain

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

Klozapin

Nakon istodobne primjene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tijekom 7 dana, zabilježeno je povećanje serumskih koncentracija klozapina i N-desmetilklozapina za 29% i 31%. Preporučuje se klinički nadzor i odgovarajuća prilagodba doze klozapina tijekom i kratko nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4).

Sildenafil

Nakon istodobne primjene oralne doze 50 mg sildenafil i 500 mg ciprofloksacina u zdravih osoba, C_{max} i AUC sildenafil su porasli prosječno dvostruko. Stoga je potreban oprez pri propisivanju ciprofloksacina istodobno sa sildenafilom, uzimajući u obzir odnos koristi i rizika.

Agomelatin

U kliničkim studijama se pokazalo da fluvoksamin, kao jaki inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina te rezultira 60-erostrukim povećanjem izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom CYP450 1A2, slični učinci se mogu očekivati nakon istodobne primjene (vidjeti dio 4.4).

Zolpidem

Istodobna primjena s ciprofloksacinom se ne preporučuje jer može dovesti do povećanja koncentracija zolpidema u krvi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina u trudnica ne ukazuju na povezanost ciprofloksacina s malformacijama i fetoneonatalnom toksičnošću. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih učinaka s obzirom na reproduktivnu toksičnost. U mladim životinja i životinja koje su prenatalno bile izložene ciprofloksacinu primijećeni su učinci na nezrelu hrskavicu. Stoga se ne može isključiti štetno djelovanje ciprofloksacina na zglobnu hrskavicu u djece ili fetusa (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, ne preporučuje se primjena ciprofloksacina tijekom trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog rizika od oštećenja zglobne hrskavice, ciprofloksacin se ne smije davati tijekom dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog utjecaja na središnji živčani sustav sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima može biti smanjena (utjecaj na brzinu reakcije).

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave bile su mučnina i proljev.

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište (peroralna, intravenska i sekvencijska terapija) navedene su prema kategorijama učestalosti: Vrlo česte >1/10 (>10 %); česte >1/100 i < 1/10 (>1% i < 10 %); manje česte >1/1000 i < 1/100 (>0,1% i < 1 %); rijetke >1/10000 i < 1/1000 (>0,01% i < 0,1 %), vrlo rijetke < 1/10000 (< 0,01 %) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Analiza obuhvaća također podatke nakon oralne i nakon intravenske primjene ciprofloksacina.

Organski sustav	Često ≥1/100 do <1/10	Manje često ≥1/1 000 do <1/100	Rijetko ≥1/10 000 do <1/1 000	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, trombocitemija	hemolitička anemija, agranulocitoza, 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 izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone</i> ,

					SIADH).
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	hiperglikemija		Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji *		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, hipomanija
Poremećaji živčanog sustava*		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 pseudotumor mozga	periferna neuropatija, polineuropatija (vidjeti dio 4.4)
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,			dispneja (uključujući astmu)		

prsišta i sredoprsja					
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev	povraćanje, bolovi u probavnom sustavu i abdomenu, dispepsija, vjetrovi	proljevanje povezano s primjenom antibiotika uključujući pseudomembranozni kolitis (vrlo rijetko sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4)	pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		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)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež, urtikarija	reakcije fotosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)	petehije, eritema multiforme, eritema nodosum, Stevens-Johnsonov sindrom (potencijalno opasan po život), toksična epidermalna nekroliza (potencijalno opasna po život)	akutna generalizirana egzantematозна pustula (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, od eng. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
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*		astenija, vrućica	edem, znojenje (hiperhidroza)		
Pretrage		porast alkalne fosfataze u	povišena amilaza		povišeni INR u bolesnika liječenih s

		krvi			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 i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaj spavanja, anksioznost, napadaj panike, depresija i suicidalne misli), narušeno pamćenje i koncentracija, 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

Ranije navedena incidencija artropatije odnosi se na podatke prikupljene u ispitivanjima na odraslima. U djece je učestalost pojave artropatije česta (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9. Predoziranje

Prilikom primjene doze od 12 g zabilježeni su blagi simptomi toksičnosti. Pri akutnom predoziranju sa 16 g zabilježeno je akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja su omaglica, tremor, glavobolja, umor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, osjećaj nelagode u abdomenu, poremećaji funkcije bubrega i jetre, kao i kristaurija i hematurija. Zabilježena je i renalna reverzibilna toksičnost.

Osim provođenja rutinskih mjera tj. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje pratiti renalne funkciju, uključujući određivanje pH mokraće te po potrebi njeno zakiseljavanje, u svrhu prevencije kristalurije. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja. Samo se manja količina ciprofloksacina (<10%) eliminira putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. U slučaju predoziranja mora se primijeniti simptomatsko liječenje. Potrebno je pratiti 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 i kod drugih fluorokinolona, baktericidno djelovanje ciprofloksacina je posljedica inhibicije tipa II topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su odgovorne za replikaciju, transkripciju, popravke i rekombinaciju bakterijske DNA.

PK/PD odnos:

Učinkovitost uglavnom ovisi o odnosu između maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ciprofloksacina za bakterijske patogene, kao i o odnosu između područja ispod krivulje (AUC) i MIK-a.

Mehanizam rezistencije

In vitro rezistencija na ciprofloksacin razvija se zbog nastanka mutacija na DNA girazi i topoizomerazi IV. Stupanj križne rezistencije ciprofloksacina s drugim fluorokinolonima je varijabilan. Pojedinačne mutacije ne moraju nužno rezultirati kliničkom rezistencijom, dok višestruke mutacije uglavnom imaju za posljedicu kliničku rezistenciju na mnoge ili sve djelatne tvari iz te skupine lijekova.

Smanjena propusnost stanične membrane i/ili aktivno izbacivanje djelatne tvari iz bakterijske stanice mogu imati varijabilan učinak na osjetljivost prema fluorokinolonima, ovisno o fizičko-kemijskim svojstvima pojedinih djelatnih tvari iz te skupine lijekova, kao i o afinitetu transportnih sustava za pojedinu djelatnu tvar. U kliničkim izolatima se obično mogu zapaziti svi *in vitro* mehanizmi rezistencije. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su barijere propusnosti (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) te mehanizmi efluksa mogu utjecati na osjetljivost na ciprofloksacin.

Zabilježen je i razvoj rezistencije putem plazmida kodiranih qnr-genima.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) za ciprofloksacin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za izolirane vrste, tako da je poželjno imati informacije o rezistenciji na lokalnom području, osobito pri liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, preporučuje se potražiti savjet stručnjaka u slučajevima u kojima je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna djelotvornost kod nekih tipova infekcija. Skupine relevantnih rodova prema osjetljivosti na ciprofloksacin navedene su u nastavku (za *Streptococcus spp.* vidjeti dio 4.4).

UOBIČAJENE OSJETLJIVE BAKTERIJSKE VRSTE

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Bacillus anthracis (1)

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.**

*Shigella spp.**
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Anaerobni mikroorganizmi
Mobiluncus

Ostali mikroorganizmi
Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

BAKTERIJSKE VRSTE U KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE PREDSTAVLJATI PROBLEM

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp.(2)*

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Acinetobacter baumannii+
Burkholderia cepacia+*
*Campylobacter spp.+**
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Anaerobni mikroorganizmi
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

REZISTENTNE BAKTERIJSKE VRSTE

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobni mikroorganizmi
Svi osim gore navedenih.

Ostali mikroorganizmi

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Klinička učinkovitost je dokazana za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama

+ Stopa rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više EU država

(\$): prirodno umjerena osjetljivost bez stečenog mehanizma rezistencije

(1): provedena su ispitivanja na životinjama eksperimentalno izazvanim infekcijama inhalacijom spora *Bacillus anthracis*-a; pokazalo se da se primjenom antibiotika u ranoj fazi odmah nakon ekspozicije izbjegava pojava bolesti ako se liječenjem smanji broj spora u organizmu izloženom infektivnoj dozi.

Preporučeno liječenje u ljudi se zasniva na *in vitro* osjetljivosti i eksperimentalnim podacima u životinja te ograničenim podacima o učinkovitosti u ljudi. Oralno liječenje ciprofloksacinom kroz 2 mjeseca u dozi od 500 mg dvaput na dan se smatra učinkovitim u prevenciji infekcije antraksom u ljudi. Preporučuje se slijediti nacionalni ili internacionalni konsenzus u liječenju antraksa.

(2): Meticilin-rezistentni *S. aureus* je često istodobno rezistentan i na fluorokinolone. Stopa rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim sojevima stafilokoka i obično je viša u nozokomijalnim izolatima.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene pojedinačnih doza od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira, pretežno iz tankog crijeva, a najveća serumska koncentracija postiže se nakon 1-2 sata.

Nakon primjene pojedinačnih doza od 100-750 mg postižu se o dozi ovisne maksimalne serumske koncentracije između 0,56 i 3,7 mg/L. Serumske koncentracije rastu proporcionalno s dozom sve do 1000 mg. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 70-80%.

Nakon primjene oralne doze od 500 mg svakih 12 sati područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) bilo je ekvivalentno onome nakon primjene intravenske infuzije 400 mg ciprofloksacina tijekom 60 minuta svakih 12 sati.

Distribucija

Ciprofloksacin se u manjoj mjeri veže za proteine plazme (20-30 %). U plazmi se nalazi uglavnom u neioniziranom obliku i u stanju ravnoteže ima velik volumen raspodjele, od 2 do 3 L/kg tjelesne težine. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u mnogim tkivima kao što su pluća (epitelna tekućina, alveolarni makrofagi, tkivo dobiveno biopsijom), sinusi, upalne lezije (tekućina iz kožnih mjehurića) i urogenitalni sustav (urin, prostata, endometrij) gdje ukupne koncentracije premašuju one dostignute u plazmi.

Biotransformacija

Pronađene su male koncentracije 4 metabolita: desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti pokazuju *in vitro* antimikrobnu aktivnost, ali u manjoj mjeri nego sam ciprofloksacin.

Ciprofloksacin umjereno inhibira i aktivnost CYP4501A2 izoenzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom nepromijenjen izlučuje putem bubrega i u manjoj mjeri putem fecesa. Poluvrijeme eliminacije u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi 4-7 sati.

Izlučivanje (% doze ciprofloksacina)		
oralna primjena		
	Urin	Feces
ciprofloksacin	44,7	25,0
metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

Bubrežni klirens iznosi 180-300 mL/kg/h, a ukupni tjelesni klirens iznosi 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubulnom sekrecijom. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega poluvrijeme izlučivanja ciprofloksacina se produljuje i do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom je posljedica njegova aktivne trans-intestinalne sekrecije i metabolizma. 1% doze izlučuje se bilijarnim putem. Ciprofloksacin se nalazi u žuči u visokoj koncentraciji.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici u pedijatrijskoj skupini bolesnika su ograničeni.

Rezultati ispitivanja u djece starije od godinu dana ukazuju da C_{max} i AUC nisu ovisni o dobi. Nije primijećen zamjetan porast C_{max} i AUC nakon multiplog doziranja (10 mg/kg triput na dan).

U ispitivanju provedenom na desetero djece s teškom sepsom C_{max} je bila 6,1 mg/L (raspon 4,6-8,3 mg/L) nakon intravenske infuzije 10 mg/kg tijekom jednog sata u djece mlađe od godinu dana, u usporedbi sa 7,2 mg/L (raspon 4,7-11,8 mg/L) u djece u dobi 1 do 5 godina. Vrijednosti AUC su bile 17,4 mg*/h/L (raspon 11,8-32,0 mg*/h/L) i 16,5 mg*/h/L (raspon 11,0-23,8 mg*/h/L) u spomenutim dobnim skupinama.

Ove vrijednosti se nalaze unutar raspona normalnih vrijednosti za odraslu populaciju tijekom primjene terapijskih doza. Na temelju analize farmakokinetike ciprofloksacina u pedijatrijskoj populaciji s različitim infekcijama prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je oko 4-5 sati, a bioraspodjelivost oralne suspenzije u rasponu od 50-80%.

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 kod brojnih drugih kinolona, ciprofloksacin je pokazao fototoksični učinak na životinjama kod klinički relevantnih doza. U pokusima *in vitro*, kao i na životinjama, uočen je fotomutageni, odnosno fotokancerogeni učinak. Takav učinak usporediv je s učincima drugih inhibitora giraze.

Učinak na zglobove

Kao što je poznato kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin uzrokuje oštećenja velikih zglobova koji nose tjelesnu masu u još nezrelih životinja. Opseg takvih oštećenja hrskavice varira ovisno o dobi i vrsti životinje te o dozi ciprofloksacina; oštećenja se mogu smanjiti rasterećenjem takvih zglobova. Ispitivanja u zrelih životinja (štakor, pas), nisu pružila dokaze o oštećenju hrskavice. U ispitivanju na mladim psima pasmine Beagle, ciprofloksacin je pri terapijskim dozama nakon dva tjedna uzimanja izazvao promjene na zglobovima koje su bile još vidljive nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
Povidon K-30
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E 171)
Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) filmom obloženih tableta u prozirnog blisteru (PVC/PVDC//Al) i/ili
10 (1x10) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnog blisteru (PVC/PVDC//Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Cipromed 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-113996527

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. travnja 2026.