

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ciprofloksacin Kabi 200 mg/100 ml otopina za infuziju

Ciprofloksacin Kabi 400 mg/200 ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 2 mg ciprofloksacina (u obliku ciprofloksacinhidrogensulfata).

100 ml otopine sadrži 200 mg ciprofloksacina.

200 ml otopine sadrži 400 mg ciprofloksacina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedan ml otopine za infuziju sadrži 0,151 mmol (tj. 3,47 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

pH vrijednost otopine: 4,0 do 4,9.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ciprofloksacin Kabi otopina za infuziju indicirana je za liječenje sljedećih infekcija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1). Prije početka primjene terapije, potrebno je obratiti posebnu pažnju na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Odrasli

- Infekcije donjih dišnih putova uzrokovane gram-negativnim bakterijama
 - pogoršanje kronične opstruktivne bolesti pluća. Ciprofloksacin se za pogoršanje kronične opstruktivne bolesti pluća smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
 - bronhopulmonalne infekcije kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija
 - pneumonija
- Kronična gnojna upala srednjeg uha
- Akutno pogoršanje kroničnog sinusitisa osobito onog uzrokovanog gram-negativnim bakterijama
- Infekcije mokraćnog sustava
 - Nekomplicirani akutni cistitisCiprofloksacin Kabi 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
- Komplikirani pijelonefritis
- Bakterijski prostatitis
- Infekcije spolnog sustava
 - Epididimo-orhitis uključujući slučajeve uzrokovane s osjetljivom *Neisseria gonorrhoeae*
 - Upalna bolest zdjelice uključujući slučajeve uzrokovane s osjetljivom *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcije probavnog sustava (npr. putnička dijareja)
- Intra-abdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekog tkiva uzrokovane gram-negativnim bakterijama
- Maligna upala vanjskog uha
- Infekcije kostiju i zglobova
- Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i kurativno liječenje)

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

Djeca i adolescenti

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

Ciprofloksacin se također koristi za liječenje teških infekcija kod djece i adolescenata, kada je to potrebno.

Liječenje treba biti inicirano samo od strane liječnika koji imaju iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se određuje na temelju indikacije, težine i mjesta infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, funkcije bubrega u bolesnika, a kod djece i adolescenata, tjelesne mase.

Trajanje liječenja ovisi o težini bolesti, kao i o kliničkoj slici i bakteriološkom nalazu.

Odlukom liječnika, ako postoje klinički razlozi, početna intravenska primjena ciprofloksacina može biti zamijenjena oralnim liječenjem, tabletama ili suspenzijom. Intravensko liječenje mora slijediti oralna primjena lijeka, što je moguće prije.

U ozbiljnim slučajevima, ili kad nije moguće uzimanje tableta (npr. bolesnici na enteralnoj prehrani), preporučuje se započeti terapiju ciprofloksacinom intravenski do mogućeg prijelaza na oralnu primjenu.

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

Liječenje nekih infekcija (npr. upalne bolesti zdjelice, intra-abdominalnih infekcija, infekcija kod bolesnika s neutropenijom i infekcija kostiju i zglobova), može zahtijevati istodobnu primjenu lijeka s drugim, odgovarajućim antibakterijskim lijekovima, ovisno o prisutnim patogenima.

Odrasli

Indikacije	Dnevna doza u mg	Trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralnu terapiju čim prije)
<i>Infekcije donjih dišnih putova</i>	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
<i>Infekcije gornjih dišnih putova:</i>		
akutno pogoršanje kroničnog sinusitisa	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
kronična gnojna upala srednjeg uha	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
maligna upala vanjskog uha	400 mg tri puta na dan	28 dana do 3 mjeseca
<i>Infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4.):</i>		
akutni i komplicirani pijelonefritis, nekomplirani akutni cistitis	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 21 dan, može se nastaviti dulje od 21 dan u posebnim slučajevima (poput apscesa)
bakterijski prostatitis	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	2 do 4 tjedna (akutno)
<i>Infekcije spolnog sustava</i>		
epididimo-orhitis i upalne bolesti zdjelice uključujući slučajeve uzrokovane s osjetljivom <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	najmanje 14 dana
<i>Infekcije probavnog sustava i intra-abdominalne infekcije:</i>		
proljev uzrokovan bakterijskim patogenima uključujući <i>Shigella</i> spp. osim <i>Shigella dysenteriae</i> tip I i empirijsko liječenje teških 'putničkih' proljeva	400 mg dva puta na dan	1 dan
proljev uzrokovan sa <i>Shigella dysenteriae</i> tip I	400 mg dva puta na dan	5 dana
proljev uzrokovan s <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dva puta na dan	3 dana
tifusna vrućica	400 mg dva puta na dan	7 dana
Intra-abdominalne infekcije uzrokovane gram-negativnim bakterijama	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	5 do 14 dana
<i>Infekcije kože i mekog tkiva uzrokovane gram-negativnim bakterijama</i>	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	7 do 14 dana
<i>Infekcije kostiju i zglobova</i>	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	maksimalno do 3 mjeseca
<i>Bolesnici s neutropenijom uz vrućicu za koju se sumnja da je prouzročena bakterijskom infekcijom - ciprofloksacin se mora primijeniti zajedno s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(lijekovima) u skladu s važećim smjernicama.</i>	400 mg dva puta na dan do 400 mg tri puta na dan	terapiju treba nastaviti tijekom cijelog trajanja neutropenije

<i>Inhalatorni antraks</i> - profilaksa poslije izlaganja i kurativno liječenje osoba s indiciranim parenteralnim liječenjem Primjenu lijeka treba započeti odmah nakon sumnje ili potvrde o izlaganju	400 mg dva puta na dan	60 dana poslije potvrde o izlaganju <i>Bacillus anthracis</i>
---	------------------------	---

Pedijatrijska populacija

Indikacija	Dnevna doza u mg	Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralno liječenje čim je to moguće)
<i>Cistična fibroza</i>	10 mg/kg tjelesne mase tri puta na dan maksimalno 400 mg po dozi	10 do 14 dana
<i>Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis</i>	6 mg/kg tjelesne mase do 10 mg/kg tjelesne mase tri puta na dan s maksimalno 400 mg po dozi	10 do 21 dan
<i>Inhalatorni antraks</i> - kurativno liječenje poslije izlaganja za osobe koje je potrebno parenteralno liječiti Primjenu lijeka treba započeti odmah nakon sumnje ili potvrde izlaganja.	10 mg/kg tjelesne mase do 15 mg/kg tjelesne mase dva puta na dan maksimalno 400 mg po dozi	60 dana poslije potvrde izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>
<i>Druge teške infekcije</i>	10 mg/kg tjelesne mase tri puta na dan s maksimalno 400 mg po dozi	u skladu s tipom infekcije

Starije osobe

Starije osobe moraju primati dozu u skladu s težinom infekcije i bolesnikovim klirensom kreatinina.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

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

Klirens kreatinina (ml/min/1,73m²)	Kreatinin u serumu (μmol/l)	Intravenska doza (mg)
>60	<124	vidjeti uobičajeno doziranje
30-60	124 do 168	200-400 mg svakih 12 h
<30	>169	200-400 mg svakih 24 h
bolesnici na hemodijalizi	>169	200-400 mg svakih 24 h (nakon dijalize)
bolesnici na peritonealnoj dijalizi	>169	200-400 mg svakih 24 h

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu.

Doziranje kod djece s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre, nije ispitivano.

Način primjene

Ciprofloksacin Kabi otopinu treba vizualno provjeriti prije uporabe. Lijek se ne smije koristiti ako je otopina zamućena.

Ciprofloksacin se mora primjenjivati intravenskom infuzijom.

Kod djece, trajanje infuzije je 60 minuta.

Kod odraslih bolesnika, vrijeme trajanja infuzije za 400 mg Ciprofloksacin Kabi otopinu je 60 minuta, a 30 minuta je vrijeme trajanja za 200 mg Ciprofloksacin Kabi otopinu. Spora infuzija u veliku venu umanjit će nelagodu za bolesnika, te smanjiti rizik od iritacije vena.

Otopina za infuziju može se infundirati ili direktno ili poslije miješanja s drugim kompatibilnim otopinama za infuziju (vidjeti dio 6.6.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge antibiotike iz kinolonske skupine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena ciprofloksacina u kombinaciji s tizanidinom (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 miješane infekcije s gram-pozitivnim i anaerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije primjerena za liječenje teških infekcija i infekcija uzrokovanih gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. Kod takvih infekcija ciprofloksacin mora biti istodobno primjenjivan s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

Infekcije streptokokom (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje za liječenje infekcija uzrokovanih streptokokom radi nedostatne djelotvornosti.

Infekcije reproduktivnog sustava

Epididimo-orhitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti uzrokovane na fluorokinolon otpornom *Neisseria gonorrhoeae*.

Kod epididimo-orhitisa i upalne bolesti zdjelice, može se uzeti u obzir empirijsko liječenje ciprofloksacinom samo uz istodobnu primjenu s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom (npr. cefalosporinom) osim ako se može isključiti na ciprofloksacin otporna *Neisseria gonorrhoeae*. Ako se ne postigne kliničko poboljšanje nakon 3 dana liječenja, terapija se mora ponovo razmotriti.

Infekcije mokraćnog sustava

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

Intra-abdominalne infekcije

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti ciprofloksacina u liječenju post-operativnih intra-abdominalnih infekcija.

Putnički proljev

Kod primjene ciprofloksacina moraju se uzeti u obzir lokalne informacije o otpornosti patogena na ciprofloksacin u državama koje se posjećuju.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima ovisno o rezultatima mikrobiološkog nalaza.

Inhalatorni antraks

Primjena kod ljudi bazirana je na podacima o *in vitro* osjetljivosti, te na podacima ispitivanja na životinjama, te s malim brojem podataka o primjeni u ljudi. Prilikom liječenja antraksa liječnik mora biti upoznat s dokumentacijom utvrđenom nacionalnim i/ili internacionalnim konsenzusom.

Pedijatrijska populacija

Primjena ciprofloksacina kod djece i adolescenata mora slijediti dostupne službene smjernice.

Liječenje ciprofloksacinom moraju inicirati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija kod djece i adolescenata.

Pokazalo se da ciprofloksacin može uzrokovati artropatiju zglobova koji nose težinu kod još nerazvijenih životinja.

Podaci o sigurnosti primjene lijeka iz randomiziranog, dvostruko-slijepog ispitivanja primjene ciprofloksacina u djece (ciprofloksacin: n=335, prosječna dob =6,3 god.; komparatori: n=349, prosječna dob = 6,2 god.; raspon dobi= 1 do 17 god.) otkrili su incidenciju suspektne artropatije (različite od kliničkih znakova i simptoma vezanih uz zglobove) uzrokovane uzimanjem ciprofloksacina do 42. dana ispitivanja od 7,2% i 4,6%. Odnosno, incidencija artropatije zbog uzimanja ciprofloksacina kod jednogodišnjeg praćenja bila je 9.0%, tj. 5.7%. Porast slučajeva artropatije zbog uzimanja ciprofloksacina tijekom duljeg perioda, za te dvije skupine, nije bio statistički značajan. Liječenje se mora započeti isključivo nakon pažljive procjene koristi/rizika radi mogućih nuspojava na zglobovima i/ili okolnom tkivu (vidjeti dio 4.8.).

Bronhopulmonalne infekcije u cističnoj fibrozi

Klinička ispitivanja uključuju djecu i adolescente u dobi od 5-17 godina. Ograničeno je iskustvo u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina.

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis

Liječenje infekcija mokraćnog sustava ciprofloksacinom mora se uzeti u obzir kada se ne može primijeniti niti jedna druga vrsta liječenja, a liječenje se mora bazirati na rezultatima mikrobiološke dokumentacije.

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

Druge specifične teške infekcije

Druge teške infekcije mogu se liječiti ciprofloksacinom sukladno službenim smjernicama ili nakon pažljive procjene koristi/rizika, kada se ne može primijeniti niti jedna druga vrsta liječenja, ili nakon neuspjele konvencionalne terapije, te kada je to opravdano na temelju mikrobiološke dokumentacije.

Upotreba ciprofloksacina za neke druge specifične teške infekcije, osim gore navedenih, nije klinički ispitivana stoga je kliničko iskustvo o tome ograničeno. Zato treba biti oprezan u liječenju tih infekcija kod bolesnika.

Preosjetljivost

Preosjetljivost i alergijske reakcije uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se pojaviti nakon samo jedne doze (vidjeti dio 4.8.) i biti opasne po život. Ako dođe do takvih reakcija, liječenje ciprofloksacinom mora se prekinuti i odrediti odgovarajuće liječenje.

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.

Tendinitis i ruptura tetive

Ciprofloksacin se uglavnom ne smije primjenjivati kod bolesnika s anamnezom bolesti/poremećaja tetive, povezanim s liječenjem kinolonima. No, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološke dokumentacije uzročnika i ako je očekivana korist liječenja veća od rizika od mogućih nuspojava, ciprofloksacin se može propisivati tim bolesnicima za liječenje nekih teških infekcija, posebice ako je konvencionalna terapija nedjelotvorna, ili je utvrđena otpornost bakterija, a mikrobiološki podaci mogu opravdati primjenu ciprofloksacina.

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 rupture tetive je povećan kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i kod bolesnika istodobno liječenih 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) je potrebno liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Bolesnici s miastenijom gravis

Ciprofloksacin se mora oprezno primjenjivati kod bolesnika s miastenijom 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-Danlovov 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.

Poremećaji vida

Ako dođe do oštećenja vida ili bilo kakve promjene na očima, mora se odmah savjetovati s oftalmologom.

Fotoosjetljivost

Pokazalo se da ciprofloksacin može uzrokovati reakcije fotoosjetljivosti. Bolesnike koji uzimaju ciprofloksacin treba savjetovati da izbjegavaju direktno ili dugo izlaganje suncu ili UV zračenju (vidjeti dio 4.8.).

Napadaji

Poznato je da ciprofloksacin, kao i drugi kinoloni može uzrokovati napadaje ili sniziti prag za napadaje. Prijavljeni su slučajevi epileptičkog statusa. Ciprofloksacin se mora oprezno primjenjivati kod bolesnika s poremećajima središnjeg živčanog sustava, jer oni mogu biti predisponirani za napadaj. Ako dođe do navedenih napadaja mora se prestati s uzimanjem ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.).

Periferna neuropatija

Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzorimotoričke 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 uslijediti već nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima depresija ili psihoza mogu progredirati do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida. U slučajevima depresije, psihotičnih reakcija, suicidalnih misli ili ponašanja, uzimanje ciprofloksacina se mora prekinuti.

Srčani poremećaji

Potreban je oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin kod bolesnika s poznatim faktorima rizika za produljenje QT intervala poput na primjer:

- kongenitalnog sindroma s dugim QT intervalom
- istodobne primjene lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi i antipsihotici)
- nekorrigirane ravnoteže elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- bolest srca (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija)

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju korigirani (QTc) interval. Stoga je potreban oprez kod primjene fluorokinolona, uključujući ciprofloksacin kod ovih populacija. (Vidjeti dijelove 4.2. Starije osobe, 4.5., 4.8., i 4.9.).

Disglukemija

Kao i kod svih kinolona zabilježeni su poremećaji razine glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8.), obično u 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 za vrijeme ili nakon liječenja ciprofloksacinom (čak i par tjedana nakon liječenja) može ukazivati na kolitis povezan s primjenom antibiotika (po život opasnog s mogućim fatalnim ishodom) kojeg je potrebno hitno liječiti (vidjeti dio 4.8.). U tim se slučajevima mora odmah prestati primjenjivati ciprofloksacin i početi odgovarajuća terapija. Upotreba lijekova koji inhibiraju peristaltiku je kontraindicirana u takvim slučajevima.

Bubrezi i mokraćni sustav

Kod primjene ciprofloksacina prijavljeni su slučajevi kristalurije (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici koji uzimaju ciprofloksacin moraju biti dobro hidrirani, pa se mora izbjegavati prekomjerna alkalizacija mokraćne.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da se ciprofloksacin većinom izlučuje nepromijenjen putem bubrega, potrebna je prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega kao što je opisano u dijelu 4.2., kako bi se izbjegao porast mogućnosti pojave nuspojava zbog nakupljanja ciprofloksacina.

Hepatobilijarni sustav

Uzimanjem ciprofloksacina zabilježeni su slučajevi nekroze jetre i po život opasno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma bolesti jetre (kao što su anoreksija, žutica, taman urin, svrbež ili bolnost abdomena) liječenje ciprofloksacinom mora se prekinuti.

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze

Uzimanjem ciprofloksacina kod bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije. Kod tih bolesnika ciprofloksacin se mora izbjegavati osim ako potencijalna korist lijeka nadmašuje mogući rizik. U tom slučaju mora se pratiti mogući razvoj hemolize.

Rezistencija

Za vrijeme ili nakon liječenja ciprofloksacinom, mogu se izolirati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, s ili bez klinički manifestne superinfekcije. Pri dugotrajnom liječenju ciprofloksacinom kao i kod liječenja nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih vrstama *Staphylococcus* i *Pseudomonas*, može postojati poseban rizik selekcije bakterija koje su rezistentne na ciprofloksacin.

Citokrom P450

Ciprofloksacin inhibira enzim CYP1A2 što može prouzročiti povećanje serumske koncentracije istodobno primijenjenih tvari također metaboliziranih od strane tog enzima (npr. teofilin, klopazapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Zbog toga, bolesnici koji istodobno uzimaju navedene tvari u kombinaciji s ciprofloksacinom moraju se klinički pratiti radi mogućih kliničkih znakova predoziranja, a određivanje koncentracije u serumu (npr. teofilina) može biti neophodno (vidjeti dio 4.5.). Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirana.

Metotreksat

Istodobna primjena ciprofloksacina s metotreksatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Interakcije s pretragama

In-vitro djelovanje ciprofloksacina na bakteriju *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne bakteriološke rezultate testiranja u uzorcima bolesnika koji trenutno uzimaju ciprofloksacin.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Kod intravenske primjene ciprofloksacina zabilježene su lokalne reakcije na mjestu primjene. Takve reakcije su učestalije ako je trajanje infuzije 30 minuta ili manje. Pojavljuju se u obliku lokalnih kožnih reakcija koje nestaju ubrzo nakon završetka infuzije. Daljnja intravenska primjena nije kontraindicirana, osim ako se te reakcije ponove ili se pogoršaju.

Ciprofloksacin Kabi sadrži natrij.

Ciprofloksacin Kabi sadrži 15,1 mmol (347 mg) natrija u 100 ml otopine za infuziju što odgovara 17% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. U bolesnika kod kojih je za liječenje važan unos natrija (npr. bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca, zatajenjem bubrega, nefrotskim sindromom itd.), mora se razmotriti dodatni unos natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje drugih lijekova na ciprofloksacin:

Lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval

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

Probenecid

Probenecid interferira s bubrežnom sekrecijom ciprofloksacina. Istodobna primjena probenecida i ciprofloksacina povećava koncentraciju ciprofloksacina u serumu.

Djelovanje ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin

Tizanidin se ne smije primjenjivati zajedno s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3.). U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, istodobnom primjenom tizanidina i ciprofloksacina, povećala se serumska koncentracija tizanidina (povećanje C_{max} : 7 puta, raspon 4-21 puta; povećanje AUC: 10 puta, raspon 6-24 puta). S povećanjem serumске koncentracije tizanidina bio je jači hipotenzijski i sedacijski učinak.

Metotreksat

Kod istodobne primjene ciprofloksacina i metotreksata može biti inhibiran transport metotreksata u bubrežnim tubulima i zbog toga se može povećati razina metotreksata u plazmi, a time i rizik pojave toksičnih reakcija povezanih s metotreksatom. Stoga se ne preporučuje njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4.).

Teofilin

Istodobna primjena ciprofloksacina i teofilina može uzrokovati neželjeno povećanje koncentracije teofilina u serumu. To može izazvati nuspojave teofilina koje u rijetkim slučajevima mogu biti po život opasne ili smrtonosne. Kod zajedničke primjene, moraju se pratiti koncentracije teofilina u serumu i po potrebi smanjiti dozu teofilina (vidjeti dio 4.4.).

Drugi derivati ksantina

Kod istodobne primjene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (okspentifilin), zabilježeno je povećanje koncentracije tih derivata ksantina u serumu.

Fenitoin

Istodobna primjena ciprofloksacina i fenitoina može rezultirati povećanjem ili smanjenjem razina fenitoina u serumu, stoga se preporučuje praćenje razina lijeka.

Ciklosporin

Kad su ciprofloksacin i lijekovi koji sadrže ciklosporin primijenjeni zajedno uočeno je prolazno povišenje serumske koncentracije kreatinina. Stoga je potrebno često (dvaput tjedno) kontrolirati serumsku koncentraciju kreatinina u tih bolesnika.

Antagonisti vitamina K

Istodobna primjena ciprofloksacina s antagonistima vitamina K može pojačati njihov antikoagulacijski učinak. Rizik može varirati ovisno o vrsti infekcije, dobi i općem statusu bolesnika, te je doprinos ciprofloksacina povišenju INR-a (*International Normalized Ratio*) teško odrediti. INR se mora često pratiti za vrijeme i kratko vrijeme nakon istodobne primjene ciprofloksacina i antagonista vitamina K (npr. varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim ispitivanjima dokazano je da istodobna primjena duloksetina sa snažnim inhibitorima izoenzima CYP450 1A2 kao što je fluvoksamin, može rezultirati povećanjem AUC-a i $C_{\max}$ duloksetina. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućoj interakciji s ciprofloksacinom, slični učinci mogu se očekivati kod istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

Ropinirol

U kliničkom ispitivanju pokazalo se da istodobna primjena ropinirola s ciprofloksacinom, umjerenim inhibitorom enzima CYP450 1A2, rezultira povećanjem $C_{\max}$ i AUC ropinirola za 60% odnosno 84%. Preporučuje se praćenje nuspojava ropinirola i reguliranje doze za vrijeme i kratko nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

Lidokain

U zdravih dobrovoljaca je dokazano da istodobna primjena lijekova koji sadrže lidokain i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora izozima CYP450 1A2, smanjuje klirens intravenski primijenjenog lidokaina za 22%. Iako se liječenje lidokainom dobro podnosi, nakon istodobne primjene može se pojaviti moguća interakcija s ciprofloksacinom povezana s nuspojavama.

Klozapin

Nakon istodobne primjene 250 mg ciprofloksacina s klozapinom tijekom 7 dana, koncentracija klozapina u serumu i N-desmetilklozapina bila je povećana za 29% odnosno 31%.

Preporuča se klinički nadzor i odgovarajuće reguliranje doziranja klozapina za vrijeme i kratko nakon istodobne primjene s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

Sildenafil

$C_{\max}$ i AUC sildenafil povećali su se otprilike dvostruko u zdravih dobrovoljaca nakon oralne doze od 50 mg, primijenjene istodobno s 500 mg ciprofloksacina. Stoga je potreban oprez pri propisivanju ciprofloksacina istodobno sa sildenafilom, uzimajući u obzir rizike i koristi.

Agomelatin

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izoenzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina što je rezultiralo 60 puta većom izloženošću agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci o mogućoj interakciji između agomelatina i ciprofloksacina, koji je umjereni CYP450 1A2 inhibitor, slični se učinci mogu očekivati u slučaju njihove istodobne primjene (vidjeti također dio 4.4., podnaslov "Citokrom P450").

Zolpidem

Istodobna primjena s ciprofloksacinom može povisiti plazmatske koncentracije zolpidema, stoga se njihova istodobna primjena ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o primjeni ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na malformacije ili feto/neonatalnu toksičnost ciprofloksacina. U ispitivanjima na životinjama nema direktnog ili indirektnog štetnog učinka vezanog uz reproduktivnu toksičnost. Kod mladunčadi i prenatalnih životinja izloženih kinolonima, uočeni su učinci na nerazvijenu zglobnu hrskavicu, pa nije isključeno da bi lijek mogao uzrokovati oštećenje zglobne hrskavice kod nezrelog ljudskog organizma ili kod fetusa (vidjeti dio 5.3.).

Radi mjera opreza preporučuje se izbjegavanje primjene ciprofloksacina za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućeg rizika oštećenja zglobne hrskavice, ciprofloksacin se ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog svojih neuroloških učinaka, ciprofloksacin može utjecati na vrijeme reagiranja. Stoga može biti narušena sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su mučnina, proljev, povraćanje, prolazno povećanje transaminaza, osip i reakcije kože na mjestu injekcije i infuzije.

U tablici su navedene nuspojave iz kliničkih ispitivanja i nadzora i kontrole nakon stavljanja ciprofloksacina na tržište (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija), sortirane prema kategorijama učestalosti. Analiza učestalosti uzima u obzir podatke iz obje, oralne i intravenske primjene ciprofloksacina.

Klasifikacija organskih sustava	Često ≥1/100 i <1/10	Manje često ≥1/1000 i <1/100	Rijetko ≥1/10 000 i <1/1000	Vrlo rijetko <1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Mikotične superinfekcije			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija	Hemolitička anemija, Agranulocitoza	

			Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	Pancitopenija (opasna po život) Depresija koštane srži (opasna po život)	
Poremećaji imunološkog sustava			Alergijska reakcija, Alergijski edem/ angioedem	Anafilaktična reakcija, Anafilaktički šok (opasan po život) (vidjeti dio 4.4.) Reakcija nalik na serumsku bolest	
Endokrini poremećaji					Sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (engl. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone</i> , SIADH)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.)		Hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4.)
Psihijatrijski poremećaji*		Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Konfuzija i dezorijentacija, Anksiozna reakcija, Abnormalni snovi, Depresija(s mogućom progresijom do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.), Halucinacije	Psihoteične reakcije (s mogućom progresijom do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.)	Manija, uključujući hipomaniju
Poremećaji živčanog sustava*		Glavobolja, Omaglica, Poremećaji spavanja, Poremećaji osjeta	Parestezija i Disestezija, Hipoestezija, Tremor, Napadaji (uključujući	Migrena, Poremećena koordinacija, Smetnje u hodu, Poremećaji	Periferna neuropatija i polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)

		okusa	epileptički status) (vidjeti dio 4.4.), Vrtoglavica	olfaktornog živca, Intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor cerebri	
Poremećaji oka*			Smetnje vida (npr. diplopija)	Poremećaj razlikovanja boja	
Poremećaji uha i labirinta*			Tinitus, gubitak sluha/ oštećenje sluha		
Srčani poremećaji**			Tahikardija		Ventrikularna aritmija, <i>torsades de pointes</i> (zabilježeni prvenstveno u bolesnika s faktorima rizika produljenja QT intervala), produljenje EKG-QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.)
Krvožilni poremećaji**			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja (uključujući astmatično stanje)		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, Proljev	Povraćanje, Gastro- intestinalni i abdominalni bolovi, Dispepsija, Flatulencija	Kolitis povezan s primjenom antibiotika (vrlo rijetko s mogućim fatalnim posljedicama) (vidjeti dio 4.4.)	Pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči		Povišenje vrijednosti transaminaza, Povišena vrijednost bilirubina	Oštećenje jetre, kolestatska žutica, hepatitis	Nekroza jetre (vrlo rijetko s progresijom do po život opasnog zatajenja jetre) (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji kože i		Osip, Svrbež, Urtikarija	Reakcije fotoosjetljivosti	Petehije, Eritema	Akutna generalizirana

potkožnog tkiva			(vidjeti dio 4.4.)	multiforme, Eritema nodosum, Stevens-Johnsonov sindrom (moguće opasan po život), Toksična epidermalna nekroliza (moguće opasna po život)	egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*		Muskulo-skeletalna bol (npr. bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u prsima), Artralgija	Mialgija, Artritis, Povećanje mišićnog tonusa i grčevi	Slabost u mišićima, Tendinitis, Ruptura tetive (prvenstveno Ahilove tetive) (vidjeti dio 4.4.) Egzacerbacija simptoma miastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Oštećenje funkcije bubrega	Zatajenje bubrega, Hematurija, Kristalurija (vidjeti dio 4.4.), Tubulointersticijsk i nefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	Reakcije na mjestu injekcije i infuzije (samo intravenska primjena)	Astenija, Vrućica	Edem, Znojenje (hiperhidroza)		
Pretrage		Povišenje alkalne fosfataze u krvi	Povećana amilaza		Povišene vrijednosti INR-a (u bolesnika liječenih 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, artralgija, bol u udovima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom i neuralgijom, umor, psihijatrijski simptomi (uključujući poremećaje spavanja, anksioznost, napadaje

panike, depresiju i suicidalne ideje), narušeni 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.).

Sljedeće nuspojave imaju povećanje učestalosti u podgrupama bolesnika koji primaju intravensko ili sekvencijalno (intravensko i oralno) liječenje:

Često	Povraćanje, prolazno povišenje vrijednosti transaminaza, osip
Manje često	Trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentacija, halucinacije, parestezija i disestezija, napadaji, vrtoglavica, smetnje vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prolazno oštećenje jetre, kolestatska žutica, zatajenje bubrega, edem
Rijetko	Pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotične reakcije, migrena, poremećaji olfaktornog živca, oštećenje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, petehije, ruptura tetive

Pedijatrijska populacija

Incidencija artropatije, navedene iznad, odnosi se na podatke ispitivanja kod odraslih osoba. Kod djece, zabilježena je 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 predoziranje s 12 g, uz blage simptome toksičnosti. Zabilježeno je akutno predoziranje sa 16 g koje je uzrokovalo akutno zatajenje bubrega.

Simptomi predoziranja su omaglica, tremor, glavobolja, umor, napadaji, halucinacije, konfuzija, abdominalne smetnje, oštećenja bubrega i jetre kao i kristalurijska i hematurija.

Zabilježeni su slučajevi reverzibilne toksičnosti za bubrege.

Osim uobičajenih mjera prve pomoći, npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje se pratiti funkciju bubrega, uključujući pH urina, te po potrebi zakiseljavanje urina da bi se spriječila kristalurijska. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom izlučuje se samo manja količina ciprofloksacina (<10%).

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

Mehanizam djelovanja

Kao antibiotik iz skupine fluorokinolona, baktericidno djelovanje ciprofloksacina posljedica je inhibicije tipa II topoizomeraze (DNK-giraze) i topoizomeraze IV koje su potrebne za replikaciju bakterijske DNK, njenu transkripciju, obnovu i rekombinaciju.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos:

Djelotvornost ciprofloksacina na bakterijske patogene uglavnom ovisi o odnosu između maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), kao i o odnosu površine ispod krivulje (AUC) i MIK.

Mehanizam rezistencije

In-vitro rezistencija na ciprofloksacin može se steći postepenim procesom mutacije ciljnog mjesta u DNK-girazi i topoizomerazi IV. Stupanj križne rezistencije ciprofloksacina i drugih fluorokinolona koji iz toga proizlazi, je varijabilan. Jednostruke mutacije ne moraju rezultirati s kliničkom rezistencijom dok višestruke mutacije uglavnom rezultiraju kliničkom rezistencijom na mnoge ili sve djelatne tvari u toj klasi lijekova.

Nepropusnost i/ili mehanizmi rezistencije bazirani na efluksnoj pumpi djelatne tvari mogu imati varijabilan učinak na osjetljivost prema fluorokinolonima, a to ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima raznih djelatnih tvari unutar klase, kao i afinitetu prijenosnih sustava za svaku djelatnu tvar. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije se uglavnom vide u kliničkim izolatima.

Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao što su propusne membrane (često kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi, mogu utjecati na osjetljivost prema ciprofloksacinu. Zabilježena je s plazmidima posredovana rezistencija kodirana sa qnr-genima.

Spektar antibakterijskog djelovanja:

Granične vrijednosti koje odvajaju osjetljive sojeve od sojeva s umjerenom osjetljivošću i rezistentnih sojeva.

EUCAST kliničke granične vrijednosti (V 8.1, vrijedi od 15.05.2018.)

Mikroorganizmi	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/L}$	$R > 0,125 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i> ²	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,03 \text{ mg/L}$

granične vrijednosti koje ne ovise o vrsti mikroorganizama	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
--	----------------------------	------------------------

¹ granične vrijednosti su temeljene na terapiji visokim dozama (0.4 g x 3 i.v.).

² granične vrijednosti su primjenjive samo za primjenu u profilaksi meningokokne bolesti.

Prevalencija stečene rezistencije može varirati s obzirom na geografski položaj i tijekom vremena za odabrane vrste te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, osobito kada se radi o liječenju teških infekcija. Po potrebi se mora potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist primjene lijeka kod barem nekih vrsta infekcija.

Grupiranje relevantnih vrsta sukladno osjetljivosti na ciprofloksacin (za vrste *Streptococcus* vidjeti dio 4.4.).

UOBIČAJENO OSJETLJIVE VRSTE
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
VRSTE KOD KOJIH STEČENA OTPORNOST MOŽE BITI PROBLEM
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> *

<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
PRIRODNO OTPORNI ORGANIZMI
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobni gram-negativni mikro-organizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Osim gore navedenih
<u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Klinička djelotvornost je demonstrirana za osjetljive izolate u klinički dokazanim indikacijama + Stupanj rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU (\$) Prirodna srednja osjetljivost u nedostatku stečenih mehanizama rezistencije (1) Provedena su ispitivanja na pokusnim životinjama koje su udisale spore <i>Bacillus anthracis</i> ; ova ispitivanja pokazuju da se primjenom antibiotika odmah nakon pojave infekcije, izbjegava nastanak bolesti ako uspostavljeno liječenje smanjuje broj spora u organizmu koje je podvrgnuto infektivnoj dozi. Preporučena primjena u ljudi prvenstveno je bazirana na <i>in vitro</i> osjetljivosti, kao i na podacima iz ispitivanja na životinjama, zajedno s ograničenim brojem podataka ispitivanja na ljudima. Dvomjesečno liječenje odraslih osoba oralnom primjenom ciprofloksacina u navedenoj dozi 500 mg dva puta na dan, smatra se da je dovoljno učinkovito da se spriječi infekcija antraksa. U liječenju antraksa liječnici bi se trebali pozivati na dokumentaciju nacionalnog i/ili internacionalnog konsenzusa. (2) Meticilin rezistentni <i>S.aureus</i> često pokazuje ko-rezistenciju na fluorokinolone. Stupanj rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim vrstama stafilokoka i uglavnom je viši kod nozokomijalnih izolata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske infuzije ciprofloksacina prosječno najviša serumska koncentracija ciprofloksacina bila je na kraju infuzije. Farmakokinetika ciprofloksacina linearna je kod doza do 400 mg kod intravenske primjene.

Usporedba farmakokinetičkih parametara pri intravenoznoj uporabi lijeka dva i tri puta na dan ne ukazuje na nakupljanje ciprofloksacina i njegovih metabolita.

60- minutna intravenozna infuzija 200 mg ciprofloksacina ili oralna primjena 250 mg ciprofloksacina, obje dane svakih 12 sati, proizvele su ekvivalentno područje ispod krivulje vremena i koncentracije lijeka u serumu (AUC).

60- minutna intravenozna infuzija 400 mg ciprofloksacina svakih 12 sati bioekvivalentna je oralnoj dozi od 500 mg, svakih 12 sati, s obzirom na AUC.

C_{max} nakon intravenozne primjene 400 mg ciprofloksacina tijekom 60 minuta svakih 12 sati slična je kao kod oralne primjene doze od 750 mg.

AUC je nakon 60 minutne infuzije 400 mg ciprofloksacina svakih 8 sati ekvivalentan kao kod oralne doze od 750 mg primijenjene svakih 12 sati.

Distribucija

Za proteine veže se malo ciprofloksacina (20-30%). Ciprofloksacin je obilato prisutan u plazmi u neioniziranom obliku i ima veliki volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže, 2-3 l/kg tjelesne mase. Ciprofloksacin dostiže visoke koncentracije u raznim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tekućina, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto biopsijom), sinusi, upalne lezije (kantarična blister tekućina) i urogenitalni sustav (urin, prostata, endometrij) gdje je ukupna koncentracija znatno viša od koncentracije u plazmi.

Biotransformacija

Zabilježene su niske koncentracije četiri metabolita koji su identificirani kao: desetilenciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti pokazuju *in vitro* antimikrobno djelovanje, ali manje od osnovnog spoja.

Ciprofloksacin je poznat kao umjeren inhibitor CYP 450 1A2 izo-enzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se uglavnom izlučuje nepromijenjen kroz bubrege i u manjoj količini fecesom.

Izlučivanje ciprofloksacina (%doze)		
	Intravenska primjena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	61,5	15,2
Metaboliti (M1-M4)	9,5	2,6

Bubrežni klirens je od 180-300 ml/kg/h, a ukupan tjelesni klirens je od 480-600 ml/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Ozbiljno oštećenje funkcije bubrega dovodi do povećanog poluživota ciprofloksacina do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom je posljedica zbog aktivnog izlučivanja kroz crijeva i metabolizma. 1% doze izluči se bilijarnim putem. Ciprofloksacin je prisutan u žuči u visokim koncentracijama.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.

U ispitivanjima kod djece C_{max} i AUC nisu ovisili o dobi (dob iznad 1 godine). Nije zabilježen porast C_{max} i AUC nakon višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta na dan).

Kod desetero djece oboljele od teške sepse C_{max} bio je 6,1 mg/l (raspon 4,6-8,3 mg/l) nakon 1 sata intravenske infuzije od 10 mg/kg kod djece dobi mlađe od 1 godine, u usporedbi sa 7,2 mg/l (raspon 4,7-11,8 mg/l) kod djece između 1 do 5 godina. AUC vrijednosti bile su 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) kod istih dobnih skupina.

Te vrijednosti nalaze se unutar raspona zabilježenog kod odraslih bolesnika pri terapijskim dozama. Na temelju farmakokinetičke analize pedijatrijskih bolesnika s raznim infekcijama, predviđeni je prosječni poluživot kod djece oko 4-5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije je u rasponu od 50 do 80%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike primjene ciprofloksacina u ljudi što je bazirano na konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti primjene jedne doze, toksičnosti ponovljenih doza, karcinogenog potencijala ili toksičnosti na reprodukciju.

Poput brojnih drugih kinolona, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim razinama izloženosti. Podaci o fotomutagenosti/fotokarcinogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorigeni učinak ciprofloksacina u *in vitro* uvjetima i ispitivanjima na životinjama. Taj učinak je usporediv učinku drugih inhibitora giraze.

Osjetljivost zglobova

Kao što je zabilježeno i kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin može uzrokovati oštećenje u velikim, opterećenim zglobovima kod životinja u rastu. Težina oštećenja hrskavice varira ovisno o dobi, vrsti i dozi; oštećenje se može smanjiti rasterećivanjem zglobova. Ispitivanja na odraslim životinjama (štakori, psi) nisu pokazala nikakav dokaz o lezijama hrskavice. U ispitivanju s mladim psima pasmine bigl, ciprofloksacin je izazvao teške promjene na zglobovima, pri terapijskim dozama nakon dva tjedna liječenja, a te su promjene još bile vidljive i nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid

Sulfatna kiselina

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

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

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

Inkompatibilnost se pojavljuje kod svih otopina za infuziju/lijekova koji su fizički ili kemijski nestabilni pri pH vrijednosti otopina (npr. penicilini, otopine heparina), osobito u kombinaciji s otopinama prilagođenima na alkalnu pH vrijednost (pH vrijednost otopina ciprofloksacina: 4,0 – 4,9).

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

Rok valjanosti nakon otvaranja: S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah nakon otvaranja, trajanje i uvjeti pohranjivanja prije primjene, su na odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Otopinu infuzije treba čuvati u originalnom pakiranju do uporabe radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PE boce (KabiPac).

Ciprofloksacin Kabi 200 mg/100 ml otopina za infuziju:

Veličina pakiranja: 1 i 10 PE boca

Ciprofloksacin Kabi 400 mg/200 ml otopina za infuziju:

Veličina pakiranja: 1 i 10 PE boca

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ostatak otopine ne smije se upotrebljavati i treba ga zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

Upotrebljavati samo bistru otopinu i neoštećeno pakiranje.

Samo za jednokratnu uporabu.

Treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

Ciprofloksacin Kabi je kompatibilan s izotoničnom otopinom natrijevog klorida, Ringerovom otopinom, otopinom Ringerovog laktata, 5% ili 10% -tnom otopinom glukoze. Kombiniranu otopinu za infuziju uvijek treba primjenjivati odmah nakon miješanja.

Otopinu treba vizualno provjeriti prije primjene radi mogućeg nastajanja taloga, zamućenja i promjene boje. Otopina treba biti bistra i bezbojna.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o., Radnička cesta 37a, 10 000 Zagreb

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

Ciprofloksacin Kabi 200 mg/100 ml otopina za infuziju: HR-H-164909011

Ciprofloksacin Kabi 400 mg/200 ml otopina za infuziju: HR-H-603579225

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. ožujka 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. ožujka 2025.