Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CITERAL 100 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju (1 ampula) sadrži 100 mg ciprofloksacina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Citeral 100 mg/10 ml koncentrat za otopinu za infuziju je bistra, blijedo žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Citeral koncentrat za otopinu za infuziju indiciran je u odraslih i djece u liječenju niže navedenih infekcija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.). Prije početka liječenja, posebna pozornost mora se obratiti na dostupne informacije o rezistenciji na ciprofloksacin.

Odrasli

- Infekcije donjeg dijela respiratornog trakta uzrokovane Gram-negativnim bakterijama:
  - egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća. Citeral se za liječenje egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom;
  - infekcije bronha i pluća kod cistične fibroze ili kod bronhiektazija;
  - izvanbolnički stečena upala pluća. Citeral se za liječenje izvanbolnički stečene upale pluća smije primijeniti samo kad se upotreba drugih antibakterijskih lijekova koji se obično preporučuju za liječenje tih infekcija smatra neprikladnom.
- Kronična supurativna (gnojna) upala srednjeg uha.
- Akutne egzacerbacije kronične upale sinusa, posebice ako su uzrokovane Gram-negativnim bakterijama.
- Infekcije mokraćnog sustava:
  - akutni pijelonefritis;
  - komplicirani pijelonefritis;
  - bakterijski prostatitis.
- Infekcije spolnog sustava:
  - infekcije epididimisa i testisa, uključujući one čiji je uzročnik osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*;

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

- upalne bolesti zdjelice uključujući one čiji je uzročnik osjetljiva *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infekcije probavnog sustava (npr. putnička dijareja).
- Intraabdominalne infekcije.
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama.
- Maligna upala vanjskog uha.
- Infekcije kostiju i zglobova.
- Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i liječenje).

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

Pedijatrijska populacija

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

Ciprofloksacin se također može koristiti u liječenju teških infekcija u djece i adolescenata kada se smatra neophodnim.
Liječenje smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u liječenju cistične fibroze i/ili u liječenju teških infekcija u djece i adolescenata (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Doza se određuje prema indikaciji, težini i mjestu infekcije, osjetljivosti uzročnika na ciprofloksacin te bolesnikovoj funkciji bubrega, a u djece i adolescenata prema tjelesnoj težini.

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

Liječenje započeto intravenski može biti nastavljeno oralno tabletama ili suspenzijom, ako tako odredi liječnik prema kliničkoj slici. Intravensku primjenu lijeka potrebno je zamijeniti oralnom što je ranije moguće.

U teškim slučajevima, ili ako bolesnik ne može uzimati tablete (npr. bolesnik je na enteralnoj prehrani), preporučuje se započeti terapiju ciprofloksacinom za intravensku primjenu, dok prijelaz na oralnu terapiju ne postane moguć.

Liječenje infekcija uzrokovanih određenim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* ili *Staphylococcus*) može zahtijevati više doze ciprofloksacina i istodobnu primjenu drugog odgovarajućeg antibiotika.

Liječenje određenih infekcija (npr. upalne bolesti zdjelice, infekcije trbušne šupljine, infekcije u neutropeničnih bolesnika i infekcije kostiju i zglobova), može zahtijevati istodobnu primjenu drugog odgovarajućeg antibiotika, ovisno o uzročniku infekcije.

Odrasli

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Indikacije		**Dnevna doza u mg**	**Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralno liječenje što je prije moguće)**
Infekcije donjeg dijela respiratornog trakta		400 mg dvaput dnevno, do 400 mg triput dnevno	7 do 14 dana
Infekcije gornjeg dijela respiratornog trakta	Akutna egzacerbacija kronične upale sinusa	400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	7 do 14 dana
	Kronična supurativna (gnojna) upala srednjeg uha	400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	7 do 14 dana
	Maligna upala vanjskog uha	400 mg triput dnevno	28 dana do 3 mjeseca
Infekcije mokraćnog sustava	Akutni i kompliciran pijelonefritis	400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	7 do 21 dan, može se nastaviti i duže od 21 dan u nekim slučajevima (kao što je apsces)
	Bakterijski prostatitis	400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	2 do 4 tjedna (akutni)
Infekcije spolnog sustava	Epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice	400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	najmanje 14 dana
Infekcije probavnog sustava i intraabdominalne infekcije	Dijareja uzrokovana bakterijama uključujući *Shigella* spp. osim *Shigella dysenteriae* tip 1 i empirijsko liječenje teške putničke dijareje	400 mg dvaput dnevno	1 dan
	Dijareja čiji je uzročnik *Shigella dysenteriae* tip 1	400 mg dvaput dnevno	5 dana
	Dijareja čiji je uzročnik *Vibrio cholerae*	400 mg dvaput dnevno	3 dana
	Trbušni tifus	400 mg dvaput dnevno	7 dana
	Intraabdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama	400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	5 do 14 dana
Infekcije kože i mekih tkiva		400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	7 do 14 dana
Infekcije kostiju i zglobova		400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	Do najviše 3 mjeseca
Bolesnici s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.		400 mg dvaput dnevno do 400 mg triput dnevno	Liječenje treba nastaviti tijekom cijelog razdoblja trajanja neutropenije.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Ciprofloksacin se mora davati istodobno s drugim odgovarajućim antibiotikom prema službenim smjernicama.		
Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i liječenje) za osobe u kojih je potrebna parenteralna primjena lijeka. Liječenje se mora započeti što je prije moguće nakon sumnje na izlaganje ili potvrđenog izlaganja.	400 mg dvaput dnevno	60 dana od potvrđenog izlaganja bakteriji *Bacillus anthracis*

Pedijatrijska populacija

Indikacije	**Dnevna doza u mg**	**Ukupno trajanje liječenja (uključujući prijelaz na oralno liječenje što je prije moguće)**
Cistična fibroza	10 mg/kg tjelesne težine triput dnevno, najviše 400 mg po dozi.	10 do 14 dana
Kompliciranе infekcije mokraćnog sustava i akutni pijelonefritis	6 mg/kg tjelesne težine triput dnevno, do 10 mg/kg tjelesne težine triput dnevno, najviše 400 mg po dozi.	10 do 21 dan
Inhalacijski antraks (profilaksa nakon izlaganja i liječenje) za osobe u kojih je potrebna parenteralna primjena lijeka. Liječenje se mora započeti što je prije moguće, nakon sumnje na izlaganje ili potvrđenog izlaganja.	10 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno do 15 mg/kg tjelesne težine dvaput dnevno, najviše 400 mg po dozi.	60 dana od potvrđenog izlaganja bakteriji *Bacillus anthracis*
Druge teške infekcije	10 mg/kg tjelesne težine triput dnevno, najviše 400 mg po dozi.	Ovisno o vrsti infekcije

Stariji bolesnici
Za liječenje starijih bolesnika potrebno je odabrati dozu na temelju težine infekcije i klirensa kreatinina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre
Preporučene početne i doze održavanja za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega:

Klirens kreatinina [mL/min/1,73 m²]	**Serumski kreatinin [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 svaka 24 h
Bolesnici na hemodijalizi	> 169	200 - 400 mg svaka 24 h (nakon dijalize)
Bolesnici na peritonejskoj dijalizi	> 169	200 - 400 mg svaka 24 h

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu.
Doziranje lijeka u djece s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre nije proučavano.

Način primjene
Prije primjene, Citeral koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je razrijediti s infuzijskom otopinom (0,9 % otopinom NaCl-a ili 5 % otopinom glukoze).
Nakon razrjeđivanja lijek se treba primijeniti putem intravenske infuzije.
Kada se primjenjuje u djece infuzija traje 60 minuta.
U odraslih bolesnika, infuzija traje 60 minuta kada se daje doza od 400 mg, a 30 minuta kada se daje doza od 200 mg. Spora infuzija u veliku venu smanjit će nelagodu bolesniku i umanjiti rizik od iritacije vena.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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 aneurizmatskom 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.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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.

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 bakterijama.
Za liječenje teških infekcija i infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim bakterijama ili anaerobnim bakterijama, monoterapija ciprofloksacinom nije primjerena. Kod takvih infekcija ciprofloksacin se mora primijeniti u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibioticima.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)
Ciprofloksacin se ne preporučuje za liječenje streptokoknih infekcija zbog nedovoljne učinkovitosti.

Infekcije spolnog sustava
Epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice mogu biti uzrokovani sojevima *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnim na fluorokinolone.
Za epididimoorhitis i upalne bolesti zdjelice, može se uzeti u obzir empirijsko liječenje ciprofloksacinom u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibiotikom (npr. cefalosporinom), ako se može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *Neisseria gonorrhoeae* kao uzročnik infekcije. Ako nema klinički vidljivog poboljšanja nakon trodnevne terapije, potrebno je ponovno razmotriti terapiju.

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

Intraabdominalne infekcije
Podaci o djelotvornosti ciprofloksacina u liječenju postoperativnih intraabdominalnih infekcija su ograničeni.

Putnička dijareja
Pri donošenju odluke o primjeni ciprofloksacina u liječenju putničke dijareje potrebno je uzeti u obzir podatke o rezistenciji relevantnih patogena na ciprofloksacin u zemljama u kojima je bolesnik boravio.

Infekcije kostiju i zglobova
Ciprofloksacin se mora primijeniti u kombinaciji s drugim antibioticima, ovisno o rezultatima mikrobioloških pretraga.

Inhalacijski antraks
Primjena u ljudi temelji se na *in vitro* podacima o osjetljivosti i podacima iz ispitivanja na životinjama, te na vrlo ograničenim podacima iz ispitivanja u ljudi. Liječnici koji provode terapiju moraju se pridržavati dogovorenih nacionalnih i/ili međunarodnih smjernica za liječenje antraksa.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
Primjena ciprofloksacina u djece i adolescenata mora biti u skladu s dostupnim službenim smjernicama. Liječenje ciprofloksacinom smije započeti samo liječnik s iskustvom u liječenju cistične fibroze i/ili teških infekcija u djece i adolescenata.

Dokazano je da ciprofloksacin može uzrokovati artropatiju nosivih zglobova u životinja kod kojih razvoj još nije završen. Podaci o sigurnosti dobiveni u randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju primjene ciprofloksacina u djece (ciprofloksacin: n=335, prosječna dob= 6,3 godine; usporedna skupina: n=349, prosječna dob = 6,2 godine; raspon godina = 1 do 17 godina) pokazali su incidenciju artropatije za koju se je sumnjalo da je povezana s primjenom lijeka (na temelju kliničkih znakova i simptoma vezanih uz zglobove), do dana + 42, od 7,2% i 4,6%. Incidencija artropatije vezane uz primjenu lijeka tijekom jedne godine praćenja bila je 9,0% i 5,7%. Povećanje broja slučajeva artropatije povezane s primjenom lijeka između skupina tijekom vremena nije bilo statistički značajno. Liječenje se smije započeti tek nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, zbog mogućih nuspojava povezanih sa zglobovima i/ili okolnim tkivima (vidjeti dio 4.8.).

Infekcije bronha i pluća kod cistične fibroze
U klinička ispitivanja bila su uključena djeca i adolescenti u dobi od 5 do 17 godina. Iskustva u liječenju djece u dobi od 1 do 5 godina su ograničavajuća.

Kompliciranе infekcije mokraćnog sustava i pijelonefritis
Mogućnost liječenja infekcija mokraćnog sustava ciprofloksacinom u djece treba uzeti u obzir u slučajevima kad se ne može primijeniti drugo liječenje i mora se temeljiti na rezultatima mikrobioloških ispitivanja.
U klinička ispitivanja bili su uključeni djeca i adolescenti u dobi od 1 do 17 godina.

Druge specifične teške infekcije
Druge teške infekcije liječe se ciprofloksacinom u skladu sa službenim smjernicama, ili nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, kada se ne može primijeniti drugo liječenje, ili nakon neuspjelog uobičajenog liječenja, te kada rezultati mikrobioloških testova opravdavaju primjenu ciprofloksacina.
Primjena ciprofloksacina u liječenju drugih specifičnih teških infekcija koje nisu prethodno navedene, nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima i klinički podaci su ograničeni. Posljedično, potreban je oprez pri liječenju bolesnika s takvim infekcijama.

Reakcije preosjetljivosti
Reakcije preosjetljivosti i alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju i anafilaktoidne reakcije, mogu se pojaviti već nakon prve doze (vidjeti dio 4.8.) i mogu biti opasne po život. Ako se pojave takve reakcije, liječenje ciprofloksacinom mora se prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere liječenja.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci
Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.8). Kounisov sindrom definiran je kao skupina kardiovaskularnih simptoma sekundarnih u odnosu na alergijsku reakciju ili reakciju preosjetljivosti povezanu sa suženjem koronarnih arterija i koji potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Mišićno-koštani sustav
Ciprofloksacin se ne smije davati bolesnicima koji u anamnezi imaju bolest/poremećaj tetiva povezani s liječenjem kinolonima. Ipak, u vrlo rijetkim slučajevima, nakon mikrobiološkog testiranja na moguće uzročnike i procjene omjera koristi i rizika, ciprofloksacin se može propisati bolesnicima s teškim

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

infekcijama, posebno kod neuspjelog liječenja standardnom terapijom, ili kod pojave bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki nalazi opravdavaju njegovu primjenu.

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 pojave tendinitisa i rupture tetive povećan je u starijih bolesnika, bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika s presađenim solidnim organima i onih koji se istodobno liječe kortikosteroidima. Stoga se istodobna primjena kortikosteroida mora izbjegavati.
Kod prvog znaka tendinitisa (npr. bolnog oticanja, upale) treba prekinuti liječenje ciprofloksacinom i razmotriti drugu mogućnost liječenja. Zahvaćeni(e) ud(ove) treba liječiti na odgovarajući način (npr. imobilizacijom). Ako se pojave znakovi tendinopatije, ne smiju se primjenjivati kortikosteroidi.

Bolesnici s mijastenijom gravis
Ciprofloksacin se mora koristiti s oprezom u bolesnika s miastenijom gravis, jer može doći do egzacerbacije simptoma (vidjeti dio 4.8.).

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

Fotosenzibilnost
Dokazano je da ciprofloksacin izaziva fotosenzibilne reakcije. Bolesnicima koji uzimaju ciprofloksacin mora se savjetovati da izbjegavaju direktno izlaganje sunčevoj svjetlosti ili UV zračenju za vrijeme liječenja (vidjeti dio 4.8.).

Središnji živčani sustav
Poznato je da ciprofloksacin, kao i drugi kinoloni može uzrokovati napadaje ili sniziti prag za njihovu pojavu. Prijavljeni su slučajevi epileptičkog statusa. Ciprofloksacin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolestima središnjeg živčanog sustava koji mogu biti predispozicija za pojavu napadaja. Ako se napadaji pojave, mora se prestati s primjenom ciprofloksacina (vidjeti dio 4.8.). Psihijatrijske reakcije mogu se pojaviti čak nakon prve primjene ciprofloksacina. U rijetkim slučajevima, depresija ili psihoza mogu progredirati do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida. U tim slučajevima, liječenje ciprofloksacinom mora se prekinuti.

Periferna neuropatija
Zabilježeni su slučajevi senzorne ili senzomotoričke polineuropatije koje uzrokuje parestezija, hipoestezija, disestezijom ili slabost 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 s poznatim faktorima rizika za produljenje QT intervala, kao što su:
- sindrom kongenitalnog dugog QT intervala
- istodobna primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT interval (npr. antiaritmici klase IA i III, triciklički antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigirana neravnoteža elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- bolesti srca (npr. zatajenje srca, infarkt miokarda, bradikardija).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Stariji bolesnici i žene mogu biti osjetljiviji na lijekove koji produljuju QTc interval. Stoga je potreban oprez kada se fluorokinoloni, uključujući ciprofloksacin, primjenjuju u ovim populacijama. (Vidjeti dio 4.2., podnaslov Stariji bolesnici, te dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

Disglikemija
Kao i kod svih kinolona prijavljeni 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. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. U bolesnika s dijabetesom preporučuje se pažljivo praćenje razine glukoze u krvi.

Probavni sustav
Pojava teške i dugotrajne dijareje za vrijeme ili nakon liječenja (uključujući i nekoliko tjedana nakon liječenja) može značiti pojavu kolitisa povezanog s primjenom antibiotika (opasan po život, s mogućim fatalnim ishodom) koji zahtijeva neodgodivo liječenje (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima, primjena ciprofloksacina mora se odmah prekinuti i započeti odgovarajuće liječenje. Primjena lijekova koji inhibiraju peristaltiku kontraindicirana je u takvim slučajevima.

Bubrežni i mokraćni sustav
Kod primjene ciprofloksacina, zabilježena je pojava kristalurije (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike koji primaju ciprofloksacin mora se dobro hidrirati i mora se izbjegavati pretjerana lužnatost mokraće.

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

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
U bolesnika s nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze zabilježene su hemolitičke reakcije tijekom primjene ciprofloksacina. Primjena ciprofloksacina mora se izbjegavati u takvih bolesnika, osim ako potencijalna korist premašuje mogući rizik. U takvim slučajevima, potrebno je pratiti moguću pojavu hemolize.

Rezistencija
Za vrijeme ili nakon liječena ciprofloksacinom, mogu se izolirati bakterije koje su otporne na ciprofloksacin, s klinički jasnom superinfekcijom ili bez nje. Poseban rizik od pojave bakterija rezistentnih na ciprofloksacin postoji kod produljenog liječenja, te kod liječenja bolničkih infekcija i/ili infekcija čiji su uzročnici *Staphylococcus* i *Pseudomonas* spp.

Citokrom P450
Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 te može povisiti serumsku koncentraciju istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima (npr. teofilin, klozapin, olanzapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). Istodobna primjena ciprofloksacina i tizanidina je kontraindicirana. Stoga se bolesnici koji uzimaju ove lijekove istodobno s ciprofloksacinom moraju pomno pratiti zbog

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

mogućnosti predoziranja, te će možda biti potrebno određivanje serumske koncentracije (npr. teofilina) (vidjeti dio 4.5.).

Metotreksat
Istodobna primjena ciprofloksacina i metotreksata se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Interakcija s testovima
In vitro aktivnost ciprofloksacina na *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativni nalaz bakteriološkog testiranja uzorka uzetog bolesniku koji uzima ciprofloksacin.
Reakcije na mjestu primjene injekcije
Kod intravenske primjene ciprofloksacina zabilježene su lokalne reakcije na mjestu primjene. Te su reakcije češće ako infuzija traje kraće od 30 minuta. Pojavljuju se u obliku lokalnih kožnih reakcija koje se brzo povlače nakon završetka infuzije. Sljedeća intravenska primjena nije kontraindicirana, osim ako se reakcije ponovno ne pojave ili ne pogoršaju.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci 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 utječe na izlučivanje ciprofloksacina putem bubrega. Kod istodobne primjene probenecida i ciprofloksacina povisuje se serumska koncentracija ciprofloksacina.

Učinci ciprofloksacina na druge lijekove:

Tizanidin
Tizanidin se ne smije primjenjivati zajedno s ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.3.). U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, koji su istodobno s tizanidinom dobivali i ciprofloksacin, povećala se je serumska koncentracija tizanidina (povišenje C_{max}: 7 puta, u rasponu od 4 do 21 puta; povećanje AUC-a: 10 puta, u rasponu od 6 do 24 puta). Povećanje serumske koncentracije tizanidina povezano je s pojačanim hipotenzivnim i sedacijskim učinkom.

Metotreksat
Pri istodobnoj primjeni ciprofloksacina i metotreksata može doći do inhibicije renalnog tubularnog transporta metotreksata, što može dovesti do povišenja koncentracije metotreksata u plazmi i povećanog rizika od pojave toksičnih reakcija povezanih s primjenom metotreksata. Ne preporučuje se istodobna primjena ovih lijekova (vidjeti dio 4.4.).

Teofilin
Istodobna primjena ciprofloksacina i lijekova koji sadrže teofilin može izazvati neželjeno povišenje serumske koncentracije teofilina. To može izazvati teofilinom inducirane nuspojave koje u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život ili fatalne. Ako se istodobna uporaba tih dvaju lijekova ne može izbjeći, mora se pratiti serumsku koncentraciju teofilina i njegovu dozu odgovarajuće smanjiti (vidjeti dio 4.4.).

Ostali derivati ksantina

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Pri istodobnoj primjeni ciprofloksacina i lijekova koji sadrže kofein ili pentoksifilin (okspentifilina), zabilježeno je povišenje serumske koncentracije tih derivata ksantina.

Fenitoin
Istodobna primjena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povišenja ili smanjenja serumske koncentracije fenitoina, te se preporučuje pratiti njegovu serumsku koncentraciju.

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. varafarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin
U kliničkim ispitivanjima dokazano je da istodobna primjena duloksetina sa snažnim inhibitorima izozima 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 i ciprofloksacina, umjerenog inhibitora izozima CYP450 1A2, može rezultirati povećanjem C_{max} i AUC-a ropinirola za 60% odnosno 84%. Preporučuje se praćenje nuspojava vezanih uz primjenu ropinirola i primjerena prilagodba 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 sa ciprofloksacinom povezana s nuspojavama.

Klozapin
Nakon istodobne primjene 250 mg ciprofloksacina i klozapina kroz 7 dana, serumske koncentracije klozapina i N-desmetil klozapina bile su povišene za 29% odnosno 31%.
Preporučuju se kliničko praćenje i primjerena prilagodba doze klozapina tijekom i kratko vrijeme nakon istodobne primjene sa ciprofloksacinom (vidjeti dio 4.4.).

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

Agomelatin
U kliničkim ispitivanjima pokazano je da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 izozima, značajno inhibira metabolizam agomelatina što je rezultiralo 60 puta većom izloženošću agomelatinu.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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 u trudnica ne pokazuju malformacijski učinak ili fetalnu/neonatalnu toksičnost ciprofloksacina. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala direktni ili indirektni štetni učinak vezan uz reprodukcijsku toksičnost. U mladunčadi i nerođenih životinja izloženih kinolonima, uočen je učinak na nezrelu hrskavicu, zbog čega se ne može isključiti da ovaj lijek može uzrokovati oštećenje zglobne hrskavice u nezrelom ljudskom organizmu/fetusu (vidjeti dio 5.3.).
Kao mjera predostrožnosti, ne preporučuje se primjena ciprofloksacina u trudnica.

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina, dijareja, povraćanje, prolazno povišenje razina transaminaza, osip te lokalne reakcije na mjestu primjene.

U tablici niže navedene su nuspojave dobivene iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja ciprofloksacina u promet (peroralna, parenteralna i sekvencijska terapija). Nuspojave su razvrstane po organskim sustavima prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja u sljedeće kategorije:
vrlo često ≥ 1/10 (≥ 10%); često ≥ 1/100 i < 1/10 (≥ 1% i < 10%); manje često ≥ 1/1000 i < 1/100 (≥ 0,1% i < 1%); rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000 (≥ 0,01% i < 0,1%); vrlo rijetko < 1/10 000 (<0,01%); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U analizi učestalosti uzeti su u obzir podaci nakon oralne i nakon intravenske primjene ciprofloksacina.

Organski sustav	**Nuspojave prema učestalosti**
Infekcije i infestacije	**manje često:** gljivične superinfekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	**manje često:** eozinofilija **rijetko:** leukopenija, anemija, neutropenija, leukocitoza, trombocitopenija, trombocitemija **vrlo rijetko:** hemolitička anemija, agranulocitoza, pancitopenija (životno ugrožavajuća), supresija koštane srži (životno

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

	ugrožavajuća)
Poremećaji imunološkog sustava	**rijetko:** alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem **vrlo rijetko:** anafilaktička reakcija, anafilaktički šok (životno ugrožavajući) (vidjeti dio 4.4.), reakcija slična serumskoj bolesti
Poremećaji metabolizma i prehrane	**manje često:** smanjen apetit **rijetko:** hiperglikemija, hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.) **nepoznato:** hipoglikemijska koma (vidjeti dio 4.4.).
Psihijatrijski poremećaji*	**manje često:** psihomotorna hiperaktivnost/agitacija **rijetko:** konfuzija i dezorijentiranost, anksiozna reakcija, neobični snovi, depresija (s mogućom progresijom do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.), halucinacije **vrlo rijetko:** psihotične reakcije (s mogućom progresijom do pojave suicidalnih ideja/misli koje završavaju pokušajem ili izvršenjem suicida) (vidjeti dio 4.4.) **nepoznato:** manija, hipomanija
Poremećaji živčanog sustava*	**manje često:** glavobolja, omaglica, poremećaji spavanja, poremećaji okusa **rijetko:** parestezija, disestezija, hipoestezija, tremor, napadaji (uključujući epileptički status) (vidjeti dio 4.4.), vertigo **vrlo rijetko:** migrena, poremećena koordinacija, poremećaj hoda, poremećaji olfaktornog živca, intrakranijalna hipertenzija i pseudotumor cerebri **nepoznato:** periferna neuropatija i polineuropatija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji oka*	**rijetko:** smetnje vida (npr. diplopija) **vrlo rijetko:** poremećaj u raspoznavanju boja
Poremećaji uha i labirinta*	**rijetko:** tinitus, gubitak sluha/oštećenje sluha
Srčani poremećaji**	**rijetko:** tahikardija **nepoznato:** ventrikularna aritmija i *torsades de pointes* (prijavljene uglavnom u bolesnika s rizičnim faktorima za produljenje QT intervala), produljenje QT intervala na EKG-u (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.), Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji**	**rijetko:** vazodilatacija, hipotenzija, sinkopa **vrlo rijetko:** vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	**rijetko:** dispneja (uključujući manifestacije astme)
Poremećaji probavnog sustava	**često:** mučnina, proljev **manje često:** povraćanje, gastrointestinalni bolovi i bolovi u abdomenu, dispepsija, flatulencija **rijetko:** kolitis povezan s primjenom antibiotika, uključujući i pseudomembranozni kolitis (vrlo rijetko s mogućim smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.4.) **vrlo rijetko:** pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	**manje često:** povišene razine transaminaza, povišen bilirubin **rijetko:** oštećenje funkcije jetre, kolestatska žutica, hepatitis **vrlo rijetko:** nekroza jetre (vrlo rijetko s progresijom do po život opasnog zatajenja jetre) (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	**manje često:** osip, pruritus, urtikarija **rijetko:** fotosenzibilne reakcije (vidjeti dio 4.4.)

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

	vrlo rijetko: petehije, *erythema multiforme*, *erythema nodosum*, Stevens-Johnsonov sindrom (potencijalno životno ugrožavajući), toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno ugrožavajuća) **nepoznato:** akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*	**manje često:** mišićno-koštani bolovi (npr. bolovi u ekstremitetima, bolovi u kralježnici, bol u prsima), artralgija **rijetko:** mialgija, artritis, povećan mišićni tonus i grčevi u mišićima **vrlo rijetko:** mišićna slabost, tendinitis, ruptura tetive (najčešće Ahilove tetive) (vidjeti dio 4.4.), egzacerbacija simptoma miastenije gravis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	**manje često:** oštećenje funkcije bubrega **rijetko:** zatajenje bubrega, hematurija, kristalurija (vidjeti dio 4.4.), tubulointersticijski nefritis
Endokrini poremećaji	**nepoznato**: sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	**često:** infekcije i reakcije na mjestu primjene infuzije (samo nakon intravenske primjene) **manje često:** astenija, vrućica **rijetko:** edem, znojenje (hiperhidroza)
Pretrage	**manje često:** povišene razine alkalne fosfataze u krvi **rijetko:** povišene razine amilaze **nepoznato:** povišene vrijednosti INR-a (u bolesnika liječenih antagonistima vitamina K)

Sljedeće nuspojave su u kategoriji veće učestalosti pojavljivanja u podskupinama bolesnika koji primaju intravensku ili sekvencijsku (intravensku i oralnu) terapiju:

Često	povraćanje, prolazno povišenje razina transaminaza, osip
Manje često	trombocitopenija, trombocitemija, konfuzija i dezorijentiranost, halucinacije, parestezija, disestezija, napadaji, vertigo, smetnje vida, gubitak sluha, tahikardija, vazodilatacija, hipotenzija, prolazno oštećenje funkcije jetre, kolestatski ikterus, oštećenje funkcije bubrega, edem
Rijetko	pancitopenija, depresija koštane srži, anafilaktički šok, psihotične reakcije, migrena, poremećaji olfaktornog živca, oštećenje sluha, vaskulitis, pankreatitis, nekroza jetre, petehije, ruptura tetive

*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 misli), narušeno pamćenje i koncentracija, i oštećenja 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.).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
Učestalost pojave artopatije, kako je navedeno prije, odnosi se na podatke prikupljene iz ispitivanja u odraslih. U djece, artropatija se pojavljuje često (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 traži se 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 koje je dovelo do blagih simptoma toksičnosti. Zabilježeno je akutno predoziranje sa 16 g koje je dovelo do akutnog zatajenja bubrega.

Simptomi predoziranja uključuju omaglicu, tremor, glavobolju, umor, napadaje, halucinacije, konfuziju, nelagodu u abdomenu, oštećenje funkcije bubrega i jetre, te kristaluriju i hematuriju. Prijavljeno je reverzibilno toksično oštećenje bubrega.

Osim uobičajenih mjera prve pomoći, npr. pražnjenje želuca praćeno davanjem medicinskog ugljena, preporučuje se pratiti bubrežnu funkciju, uključujući pH urina, te po potrebi zakiseljavanje urina da bi se spriječila kristalurija. Bolesnike treba dobro hidrirati. Antacidi koji sadrže kalcij ili magnezij mogu teoretski smanjiti apsorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Samo se mala količina ciprofloksacina (< 10%) može odstraniti iz organizma hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

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 antibiotik iz skupine fluorokinolona, baktericidno djelovanje ciprofloksacina posljedica je inhibicije tipa II topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su potrebne za repliciranje, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNA.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos:
Djelotvornost uglavnom ovisi o odnosu između vršne koncentracije u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ciprofloksacina za bakterijskog uzročnika i odnosa između površina ispod krivulje (AUC-a) i MIK-a.

Mehanizam rezistencije:

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može se postupno razviti mutacijom ciljnih mjesta i DNA giraze i topoizomeraze IV. Stupanj križne rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorokinolona je promjenjiv. Pojedinačne mutacije ne moraju rezultirati kliničkom rezistencijom, ali višestruke mutacije općenito završavaju kliničkom rezistencijom na mnoge ili sve djelatne tvari iz te skupine.
Nepropusnost stanične membrane i/ili aktivno izbacivanje djelatne tvari iz bakterijske stanice pomoću efluksnih pumpi kao mehanizmi rezistencije, mogu imati različit učinak na osjetljivost na fluorokinolone, što ovisi o fizikalnim i kemijskim svojstvima različitih djelatnih tvari unutar skupine, te afinitetu transportnih sistema za pojedinu djelatnu tvar. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su obično prisutni kod kliničkih izolata. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike kao što su barijere propustljivosti (često kod *Pseudomonas*-a *aeruginosa*) i efluksni mehanizmi, mogu utjecati na osjetljivost na ciprofloksacin.
Zabilježena je i rezistencija posredovana plazmidom, kodirana qnr-genima.

Spektar antibakterijskog djelovanja:
Prema graničnim vrijednostima razlikuju se osjetljivi sojevi od srednje osjetljivih sojeva, a potonji od rezistentnih sojeva:

Preporuke Europskog povjerenstva za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST)

Mikroorganizmi	**Osjetljivi**	**Rezistentni**
Enterobacteria	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
Pseudomonas spp.	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
Acinetobacter spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Staphylococcus spp.[1]	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Haemophilus influenzae i *Moraxella catarrhalis*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Neisseria meningitidis	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Granične vrijednosti koje nisu specifične za određenu vrstu mikroorganizma*****	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

[1] Staphylococcus spp. – granične vrijednosti za ciprofloksacin odnose se na liječenje visokim dozama.

***** Granične vrijednosti koje nisu specifične za određenu vrstu, određene su uglavnom na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka i ne ovise o MIK-u za pojedine vrste. Njima se treba koristiti samo za one vrste mikroorganizama za koje nema specifične granične vrijednosti, a ne za one vrste za koje se ne preporučuje testiranje osjetljivosti.

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

U nastavku su navedene relevantne bakterijske vrste, razvrstane prema osjetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus* spp. vidjeti dio 4.4.).

Vrste mikroorganizama koje su obično osjetljive
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi:

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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*
Drugi mikroorganizmi: *Chlamydia trachomatis* ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis* ($) *Mycoplasma pneumoniae* ($)
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*
Inherentno rezistentni mikroorganizmi
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: *Actinomyces*

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Enterococcus faecium *Listeria monocytogenes*
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi: *Stenotrophomonas maltophilia*
Anaerobni mikroorganizmi: svi osim gore navedenih
Drugi mikroorganizmi: *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealitycum*

* Klinička učinkovitost dokazana je za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama
+ Stopa rezistencije ≥50% u jednoj ili više EU zemalja.
($): Prirodna srednja osjetljivost u odsutnosti stečenog mehanizma rezistencije.
(1): Provedena su ispitivanja infekcija inhalacijom spora *Bacillus anthracis*-a u pokusnih životinja; ta ispitivanja pokazuju da se primjenom antibiotika rano nakon izlaganja uzročniku izbjegava pojava bolesti, ako se liječenjem broj spora u organizmu smanji ispod infektivne doze.
Preporučena primjena u ljudi temelji se prvenstveno na rezultatima testiranja osjetljivosti *in vitro* te na podacima dobivenima u pokusnih životinja, zajedno s ograničenim podacima primjene u ljudi. Primjena peroralnog ciprofloksacina u odraslih osoba u trajanju od dva mjeseca u dozi od 2x500 mg, smatra se učinkovitim u prevenciji antraksa u ljudi. Liječnici bi trebali slijediti nacionalne i/ili međunarodne dogovorene smjernice o liječenju antraksa.
(2): Meticilin-rezistentni *S. aureus* vrlo često je istodobno rezistentan na fluorokinolone. Stopa rezistencije na meticilin je oko 20 do 50% među svim sojevima stafilokoka i obično je viša kod nozokomijalnih izolata.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon intravenske infuzije ciprofloksacina, maksimalna serumska koncentracija postiže se u prosjeku na kraju infuzije. Farmakokinetika ciprofloksacina je linearna u području doza do 400 mg, primijenjenih intravenski.

Usporedbom farmakokinetičkih parametara nakon intravenske primjene dva i triput dnevno, nije zabilježena akumulacija ciprofloksacina i njegovih metabolita.

Intravenska infuzija ciprofloksacina u dozi od 200 mg tijekom 60 minuta, ili oralna primjena 250 mg ciprofloksacina, svakih 12 sati, daju ekvivalentnu površinu ispod krivulje koja prikazuje odnos serumska koncentracija-vrijeme (AUC).

Intravenska infuzija ciprofloksacina u dozi od 400 mg tijekom 60 minuta, svakih 12 sati, odgovara oralnoj primjeni 500 mg lijeka, ako se usporedi AUC.

Intravenskom primjenom ciprofloksacina u dozi od 400 mg tijekom 60 minuta svakih 12 sati postižu se C_{max} vrijednosti slične onima kada se daje doza od 750 mg oralno.

Infuzija ciprofloksacina u dozi od 400 mg tijekom 60 minuta svakih 8 sati, odgovara oralnoj primjeni 750 mg svakih 12 sati ako se usporedi AUC.

Distribucija
Ciprofloksacin se slabo veže na proteine u plazmi (20-30%). Ciprofloksacin se nalazi u plazmi većinom u neioniziranom obliku i ima veliki stabilni volumen distribucije od 2-3 L/kg tjelesne težine. Ciprofloksacin postiže visoke koncentracije u raznim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tekućina,

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

alveolarni makrofagi, tkivo uzeto biopsijom), sinusi, upaljene lezije (tekućina iz kantaridinom induciranih mjehurića), i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrij), gdje su ukupne koncentracije više od onih koje se postižu u plazmi.

Biotransformacija
Poznata su četiri metabolita ciprofloksacina koji su otkriveni u niskim koncentracijama. To su desetilenciprofloksacin (M 1), sulfociprofloksacin (M 2), oksociprofloksacin (M 3) i formilciprofloksacin (M 4). Metaboliti *in vitro* pokazuju antimikrobnu aktivnost, ali nižu u odnosu na sam ciprofloksacin.
Ciprofloksacin je umjereni inhibitor CYP 450 1A2 izozima.

Eliminacija
Ciprofloksacin se uglavnom nepromijenjen eliminira putem bubrega i u manjoj mjeri fecesom.

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

Bubrežni klirens je između 180-300 mL/kg/h, a ukupni tjelesni klirens je između 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin se izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Teško oštećenje funkcije bubrega produljuje poluvrijeme eliminacije ciprofloksacina na do 12 sati.

Nebubrežni klirens ciprofloksacina uglavnom je posljedica njegova aktivnog izlučivanja putem crijeva i metabolizma. Putem žuči se izluči 1% primijenjene doze. Koncentracija ciprofloksacina u žuči je visoka.

Pedijatrijska populacija
Podaci o farmakokinetici ciprofloksacina u djece su ograničeni.
U ispitivanjima u djece C_{max} i AUC nisu ovisili o dobi (iznad jedne godine starosti). Povećanje C_{max} i AUC-a nakon višestrukih doza (10 mg/kg tjelesne težine, tri puta dnevno) nije bilo značajno.

U desetoro djece mlađih od jedne godine, s teškom sepsom, C_{max} je bio 6,1 mg/L (raspon 4,6-8,3 mg/L) nakon jednosatne intravenske infuzije u dozi od 10 mg/kg u usporedbi sa 7,2 mg/L (raspon 4,7-11,8 mg/L) u djece u dobi od 1 do 5 godina. AUC vrijednosti su bile 17,4 mg*h/L (raspon 11,8-32,0 mg*h/L) odnosno 16,5 mg*h/L (raspon 11,0-23,8 mg*h/L) u navedenim dobnim skupinama.
Te se vrijednosti nalaze unutar raspona zabilježenog u odraslih nakon primjene terapijskih doza. Na temelju farmakokinetičke analize u pedijatrijskih bolesnika s različitim infekcijama, predviđena srednja vrijednost poluvremena eliminacije lijeka u djece iznosi otprilike 4-5 sati, a bioraspoloživost oralne suspenzije varira između 50 i 80%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratne doze i ponovljenih doza, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.
Kao i niz drugih kinolona, ciprofloksacin je fototoksičan u životinja izloženih klinički značajnim dozama. Podaci o fotomutagenosti/fotokancerogenosti pokazuju slab fotomutageni ili fototumorogeni učinak ciprofloksacina *in vitro* i u pokusima na životinjama. Taj je učinak sličan učinku drugih inhibitora giraze.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Utjecaj lijeka na zglobove
Slično kao drugi inhibitori giraze, i ciprofloksacin uzrokuje oštećenje velikih zglobova koji nose težinu tijela u nezrelim životinjama. Stupanj oštećenja hrskavice ovisi o dobi, vrsti životinje i dozi. Rasterećenje zglobova može smanjiti opseg oštećenja. Ispitivanja na zrelim životinjama (u štakora i pasa) nisu pokazala lezije na hrskavici. U ispitivanjima na mladim biglovima, ciprofloksacin je uzrokovao teška oštećenja zglobova nakon primjene u terapijskim dozama tijekom dva tjedna, a ta su oštećenja bila prisutna i nakon 5 mjeseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktatna kiselina
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, zamućenje i promjena boje.

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

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 bezbojnih staklenih ampula s 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju u PVC ulošku, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe, Citeral koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je razrijediti u infuzijskoj otopini (0,9 % otopina NaCl-a ili 5 % otopina glukoze). Nakon razrjeđivanja otopina za infuziju se mora odmah upotrijebiti.
Za informacije o inkompatibilnosti vidjeti dio 6.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Alkaloid d.o.o.
Slavonska avenija 6 A
10 000 Zagreb
Tel: +385 1 6311 920
Fax: +385 1 6311 922
e-mail: alkaloid@alkaloid.hr

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

HR-H-985664083

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. srpnja 2026.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO