

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ciprinol – Ципринол 250 mg филм-обложени таблети

Ciprinol – Ципринол 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 250 mg или 500 mg ципрофлоксацин во облик на 291 mg и 582 mg ципрофлоксацин хидрохлорид, соодветно.

За целосна листа на екипиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

250 mg: бели, округли таблети, означени со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

500 mg: бели, овални таблети, означени со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Ципринол се употребува за терапија на следните инфекции (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Пред да се започне терапијата, треба да се обрне посебно внимание на достапните информации за резистентност кон ципрофлоксацин. Треба да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибактериски лекови.

Возрасни

- Инфекции на долно респираторниот тракт предизвикани од Грам-негативни бактерии:
 - Акутни егзацербации на хронична опструктивна пулмонална болест
 - При акутни егзацербации на хронична опструктивна пулмонална болест лекот Ципринол треба да се употребува само кога не е соодветна друга антибактериска терапија која најчесто се препорачува за лекување на овие инфекции.
 - бронхо-пулмонални инфекции при цистична фиброза или бронхиектаза
 - пневмонија
- Хроничен супуративен отитис медиа
- Акутна егзацербација на хроничен синуситис, особено ако е предизвикан од Грам-негативни бактерии
- Инфекции на уринарниот тракт
 - Некомплициран акутен циститис
 - Кај некомплициран акутен циститис, ципрофлоксацинот треба да се употребува само кога друга антибактериска терапија не е соодветна која најчесто се препорачува за терапија на овие инфекции.
 - Акутен пиелонефритис
 - Комплицирани инфекции на уринарниот тракт
 - Бактериски простатитис
 - Инфекции на гениталниот тракт



- Гонококкен уретритис и цервицитис како резултат на осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*
 - Епидидимо-орхитис, вклучувајќи и случаи предизвикани од осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*
 - Пелвична инфламаторна болест, вклучувајќи и случаи предизвикани од осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*
 - Инфекции на гастроинтестиналниот тракт (на пр. дијареа која се јавува при патување)
 - Интра-абдоминални инфекции
 - Инфекции на кожата и меките ткива предизвикани од Грам-негативни бактерии
 - Малиген екстерен отитис
 - Инфекции на коските и зглобовите
 - Профилакса на инвазивни инфекции предизвикани од *Neisseria meningitidis*
 - Инхалиран антракс (профилакса по изложување и куративен третман)
- Ципрофлоксацин може да се употребува за терапија кај пациенти со неутропенија и со треска кои се сомнителни за бактериска инфекција.

Деца и адолесценти

- Бронхо пулмонална инфекција предизвикана од *Pseudomonas aeruginosa* кај пациенти со цистична фиброза
 - Комплицирани инфекции на уринарниот тракт и акутен пиелонефритис
 - Инхалиран антракс (профилакса по изложување и куративен третман)
- Кога се смета дека е неопходно, ципрофлоксацинот може да се употребува и за третман на тешки инфекции кај деца и адолесценти.

Терапијата треба да се започне само од лекари кои имаат искуство во третманот на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и адолесценти (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето се одредува во зависност од видот, тежината и местото на инфекцијата, осетливоста на причинителот (ите) на ципрофлоксацин, функцијата на бубрезите на пациентот и од телесната тежина кај децата и адолесцентите.

Времетраењето на терапијата зависи од тежината на заболувањето и од клиничкиот и бактериолошкиот тек.

При третман на инфекции предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*, може да има потреба од повисоки дози на ципрофлоксацин и истовремена администрација на други соодветни антибактериски лекови.

При третманот на одредени инфекции (на пр. пелвично инфламаторно заболување, интра-абдоминални инфекции, инфекции кај пациенти со неутропенија и инфекции на коските и зглобовите), може да има потреба од истовремена администрација на други соодветни антибактериски лекови во зависност од патогените кои се вклучени.

Возрасни

 Индикации	Дневна доза во mg	Вкупно времетраење на терапијата (може да вклучува и почетен парентерален третман со
---	---------------------------------	--

		ципрофлоксацин)	
Инфекции на долниот респираторен тракт		500 mg до 750 mg два пати дневно	7 до 14 дена
Инфекции на горниот респираторен тракт	акутна егзацербација на хроничен синуситис	500 mg до 750 mg два пати дневно	7 до 14 дена
	хроничен супуративен отитис медиа	500 mg до 750 mg два пати дневно	7 до 14 дена
	малиген екстерен отитис	750 mg два пати дневно	28 дена до 3 месеци
Инфекции на уринарниот тракт (погледнете во точка 4.4)	некомплициран циститис	250 mg до 500 mg два пати дневно	3 дена
		жени во период на предменопауза, може да се употреби единечна доза од 500 mg.	
	комплициран циститис, акутен пиелонефритис	500 mg два пати дневно	7 дена
	комплициран пиелонефритис	500 mg до 750 mg два пати дневно	најмалку 10 дена, може да се продолжи подолго од 21 ден во некои посебни случаи (како абсцеси)
	бактериски простатитис	500 mg до 750 mg два пати дневно	2 до 4 недели (акутен) до 4 до 6 недели (хроничен)
Инфекции на гениталниот тракт	гонококен уретритис и цервицитис како резултат на осетлива <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg како единечна доза	1 ден (еднократна доза)
	епидидимо-орхитис и пелвични инфламаторни заболувања како резултат на осетлива <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg до 750 mg два пати дневно	најмалку 14 дена
Инфекции на гастро-интестиналниот тракт и интра-абдоминални инфекции	дијареа предизвикана од бактерии вклучувајќи <i>Shigella</i> spp., освен <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпириски третман на тешка 'патувачка' дијареа	500 mg два пати дневно	1 ден
	дијареа предизвикана од <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пати дневно	5 дена
	дијареа предизвикана од <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пати дневно	3 дена
	тифоидна треска	500 mg два пати дневно	7 дена
	интра-абдоминални инфекции предизвикани од Грам-негативни бактерии	500 mg до 750 mg два пати дневно	5 до 14 дена
Инфекции на кожата и меките ткива предизвикани од Грам-негативни бактерии		500 mg до 750 mg два пати дневно	7 до 14 дена
Инфекции на коските и зглобовите		500 mg до 750 mg два пати дневно	најмногу 3 месеци
Пациенти со неутропенија и со треска, за кои се сомнева дека се со бактериска		500 mg до 750 mg два пати дневно	Терапијата треба да се продолжи во текот на

инфекција. Ципрофлоксацин треба да се даде заедно со соодветен антибактериски лек (ови) во согласност со официјалните препораки		целиот период на неутропенија
Профилактика на инвазивни инфекции предизвикани од <i>Neisseria meningitides</i>	500 mg како еднакратна доза	1 ден (еднакратна доза)
Инхалиран антракс, профилактика по изложување на антракс и куративен третман кај лица кои можат да ја примаат терапијата по перорален пат кога е клинички соодветно. Со давање на лекот треба да се започне колку е можно побрзо откако ќе се посомнева или потврди изложеноста.	500 mg два пати дневно	60 дена од докажувањето на изложеноста на <i>Bacillus anthracis</i>

Педијатриска популација

Индикации	Дневна доза во mg	Вкупно времетраење на терапијата (може да вклучува и почетен парентерален третман со ципрофлоксацин)
Цистична фиброза	20 mg/kg телесна тежина два пати дневно, најмногу 750 mg по доза	10 до 14 дена
Комплицирани инфекции на уринарниот тракт и пиелонефритис	10 mg/kg до 20 mg/kg телесна тежина два пати дневно, најмногу 750 mg по доза	10 до 21 дена
Инхалиран антракс, профилактика по изложување на антракс и куративен третман кај лица кои можат да ја примаат терапијата по перорален пат кога е клинички соодветно. Со давање на лекот треба да се започне колку е можно порано откако ќе се посомнева или потврди изложеноста.	10 mg/kg до 15 mg/kg телесна тежина два пати дневно, најмногу 500 mg по доза	60 дена од докажувањето на изложеноста на <i>Bacillus anthracis</i>
Други тешки инфекции	20 mg/kg телесна тежина два пати дневно, најмногу 750 mg по доза	Според видот на инфекциите

Постари пациенти

Постари пациенти треба да примаат доза одредена според тежината на инфекцијата и креатинин клиренсот на пациентот.

Ренални и хепатални нарушувања

Препорачани почетни и дози на одржување кај пациенти со нарушена ренална функција:

Креатинин клиренс [ml/min/1,73 m ²]	Серумски креатинин [μmol/l]	Перорална доза [mg]
> 60	< 124	погледнете во вообичаеното дозирање
30 – 60	124 – 168	250–500 mg на секои 12 h
< 30	> 169	250–500 mg на секои 24 h

пациенти на хемодијализа	> 169	250–500 mg на секои 24 h (по дијализа)
пациенти на перитонеална дијализа	> 169	250–500 mg на секои 24 h

Кај пациентите со нарушена хепатална функција, не е потребно прилагодување на дозирањето.

Не е испитувано дозирањето кај деца со нарушена ренална и/или хепатална функција.

Начин на администрација

Таблетите треба да се голтаат цели со течност. Може да се земаат независно од оброците. Ако се земаат на гладно, активната супстанција побрзо се апсорбира. Ципринол таблетите може да се земат за време на оброци кои содржат млечни производи или пијалоци кои се обогатени со минерали. Сепак, таблетите ципрофлоксацин не треба да се земаат истовремено со млечни производи (на пр. млеко, јогурт) или пијалоци обогатени со минерали (на пр. сок од портокал обогатен со калциум) кога овие производи или пијалоци се земаат сами одвоено од оброци. Последователно, ципрофлоксацин таблетите треба да се администрираат 1-2 часа пред или најмалку 4 часа по земање на млечни производи или пијалоци обогатени со минерали кога овие производи и пијалоци се земаат сами одвоено од оброци, како што е препорачано за лекови кои содржат калциум (погледнете во точка 4.5, во делот Храна и млечни производи)

Во тешки случаи или ако пациентот не може да зема таблети (на пр. пациенти на ентерална исхрана), се препорачува интравенска употреба на ципрофлоксацин се додека не биде возможно преминување на перорална администрација.

Доколку се пропушти доза, може да се земе било кое време но не покасно од 6 часа пред земање на следната планирана доза. Доколку има помалку од 6 часа пред следната доза, пропуштената доза не треба да се зема и терапијата треба да продолжи како што е препишано со следната редовна доза. Не треба да се зема двојна доза за да се надомести пропуштената доза.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на други кинолони или на некој од екципиентите (погледнете во точка 6.1).

Истовремена администрација на ципрофлоксацин и тизанидин (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употребата на ципринол треба да се избегнува кај пациенти кои доживеале сериозни несакани дејства во минатото при употреба на лекови кои содржат кинолони или флуорокинолони (погледнете во точка 4.8). Терапијата на овие пациенти со ципрофлоксацин треба да се започне само во отсуство на други опции за терапија и по внимателна проценка на односот ризик/бенефит (погледнете во точка 4.3).

Тешки инфекции и мешани инфекции со Грам-позитивни и анаеробни патогени

Монотерапијата со ципрофлоксацин не е соодветна за третман на тешки инфекции и инфекции предизвикани од Грам-позитивни или анаеробни патогени. При такви инфекции, ципрофлоксацинот мора да се дава заедно со други соодветни антибактериски лекови.

Стрептококни инфекции (вклучувајќи *Streptococcus pneumoniae*)

Не се препорачува употреба на ципрофлоксацин за третман на стрептококни инфекции поради несоодветна ефикасност.

Инфекции на гениталниот тракт

Гонококен уретритис, воспаление на цервиксот, епидидимо-орхитис и воспалително заболување на палвиксот може да бидат предизвикани од изолати на *Neisseria gonorrhoeae*



резистентна на флуорокинолони. Затоа ципрофлоксацинот треба да се администрира за терапија на гонококен уретритис или воспаление на цервиксот само доколку може да се исклучи *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на ципрофлоксацин.

За епидидимоорхитис и пелвичните инфламаторни заболувања, емпириска употреба на ципрофлоксацин треба да се смета само во комбинација со други соодветни антибактериски лекови (на пример цефалоспорини) освен доколку не може да се исклучи *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на ципрофлоксацин. Доколку по терапија од 3 дена не се постигне клиничко подобрување, потребна е повторна евалуација на терапијата.

Инфекции на уринарниот тракт

Резистенција на флуорокинолони на *Escherichia coli* – најчест патоген кој е вклучен во инфекции на уринарниот тракт – варира низ Европската Унија. Лекарите кои препишуваат се советуваат да ги имаат во предвид локалните преваленци на резистенција на *Escherichia coli* на флуорокинолони.

Единечна доза на ципрофлоксацин кој може да се употребува при некомплицирани циститис кај жени кои се во период пред менопауза се очекува да биде асоцирана со пониска ефикасност отколку кај долготрајна терапија. Ова треба да се има во предвид со оглед на нивото на резистенција на *Escherichia coli* на кинолони која се зголемува.

Интра-абдоминални инфекции

Постојат ограничени податоци за ефикасноста на ципрофлоксацин во третманот на пост-хируршки интра-абдоминални инфекции.

Патувачка дијареа

При избор на ципрофлоксацин треба да се земат во предвид информациите за резистентност на патогените на ципрофлоксацин во земјата која се посетува.

Инфекции на коските и зглобовите

Ципрофлоксацинот треба да се употребува во комбинација со други антибиотици во зависност од резултатите од микробиолошкиот наод.

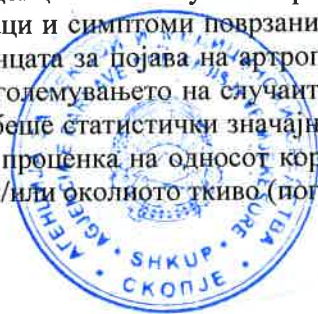
Инхалиран антракс

Употребата кај луѓето се базира на *in vitro* податоците за осетливост и на експерименталните податоци кај животни заедно со ограничените податоци кај луѓето. Терапевтите треба да ги имаат во предвид националните и/или меѓународните консензус документи во врска со третманот на антракс.

Педијатриска популација

Употребата на ципрофлоксацин кај деца и адолесценти треба да биде во согласност со достапните официјални препораки. Само лекари кои имаат искуство во третманот на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и адолесценти треба да започнуваат терапија со ципрофлоксацин.

Беше утврдено дека ципрофлоксацинот предизвикува артропатија на носечките зглобови кај незрели животни. Податоците за безбедноста од рандомизираната двојно слепа студија за употреба на ципрофлоксацин кај деца (ципрофлоксацин: n = 335, просечна возраст = 6,3 години; компаратори: n = 349, просечна возраст = 6,2 години; опсег на години = 1 до 17 години) покажаа инциденца на очекувана артропатија можно поврзана со лекот (забележана од клиничките знаци и симптоми поврзани со зглобовите) до ден +42 од 7,2% и 4,6%. Соодветно на тоа, инциденцата за појава на артропатија поврзана со лекот по следење од 1 година беше 9,0% и 5,7%. Зголемувањето на случаите на очекувана артропатија поврзана со лекот со текот на времето не беше статистички значајно помеѓу групите. Терапијата треба да се започне само по внимателна проценка на односот корист/ризик, поради можните несакани дејства поврзани со зглобовите и/или околниот ткиво (погледнете во точка 4.8).



Бронхо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза

Клиничките испитувања вклучија деца и адолесценти на возраст од 5 – 17 години. Искуството во третманот на деца на возраст помеѓу 1 и 5 години е повеќе ограничено.

Комплицирани инфекции на уринарниот тракт и пиелонефритис

Терапија на инфекции на уринарниот тракт со ципрофлоксацин се препорачува кога не можат да се употребуваат други лекови и треба да се базира на резултатите од микробиолошкиот наод. Клиничките испитувања вклучија деца и адолесценти на возраст од 1 – 17 години.

Други специфични тешки инфекции

Други тешки инфекции во согласност со официјалните водичи или по внимателна проценка на односот корист/ризик кога не можат да се употребуваат други лекови или по неуспех на конвенционалната терапија и кога микробиолошкиот наод може да ја оправда употребата на ципрофлоксацин.

Употребата на ципрофлоксацин за третман на други специфични тешки инфекции освен оние споменати погоре не беше испитувана во клинички студии и клиничкото искуство е ограничено. Како резултат на тоа, се препорачува посебна претпазливост при третманот на пациенти со вакви инфекции.

Хиперсензитивни реакции

По употреба на единечна доза, можат да се појават хиперсензитивни и алергиски реакции, вклучувајќи и анафилактични и анафилактоидни реакции (погледнете во точка 4.8) кои може да бидат животозагрозувачки. Во таков случај, треба да се прекине терапијата со ципрофлоксацин и потребен е соодветен медицински третман.

Пролонгирани, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции

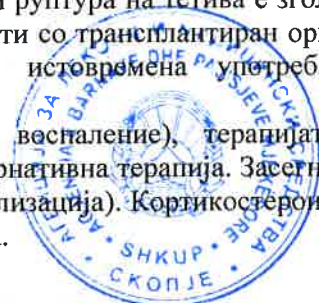
Многу ретки случаи на пролонгирани (кои траат со месеци или години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции делуваат на различни, понекогаш мултипли, системи на органи (мускулоскелетен, нервен, психијатриски и сензорен) се пријавени кај пациенти кои примаат кинолони и флуорокинолони независно од нивната возраст и претходните ризик фактори. Терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине веднаш при првата појава на симптоми на било какви сериозни несакани реакции и пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар за совет.

Тендинитис и руптура на тетиви

Вообичаено, ципрофлоксацин не треба да се употребува кај пациенти со историја на заболувања/нарушувања на тетивите поврзани со терапијата со кинолони. Сепак, во многу ретки случаи, по микробиолошки наод на причинителот и проценка на односот корист/ризик, ципрофлоксацинот може да се препише кај овие пациенти за третман на одредени тешки инфекции, особено во случај на неуспех на стандардната терапија или резистенција на бактеријата каде што микробиолошките податоци може да ја оправдаат употребата на ципрофлоксацин.

Тендинитис и руптури на тетивите (особено но не само кај Ахиловата тетива), понекогаш билатерални може да се појават најрано во период од 48 часа од започнување на терапијата со кинолони и флуорокинолони и се пријавени дека настануваат дури и неколку месеци по прекин на терапијата. (погледнете во точка 4.8) Ризикот за тендинитис и руптура на тетива е зголемен кај постари пациенти, пациенти со ренално нарушување, пациенти со трансплантиран орган, и оние третирани истовремено со кортикостероиди. Затоа, истовремена употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.

При прв знак на тендинитис (на пр. болно отекување, воспаление), терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине и треба да се смета на алтернативна терапија. Засегнатите екстремитети треба соодветно да се третираат (на пример имобилизација). Кортикостероиди не треба да се употребуваат доколку се појават знаци на тендопатија.



Пациенти со миастенија гравис

Потребна е претпазливост при употреба на ципрофлоксацин кај пациенти со миастенија гравис, затоа што симптомите може да се влошат (погледнете во точка 4.8).

Фотосензитивност

Употребата на ципрофлоксацин беше поврзана со појавата на фотосензитивни реакции. Пациентите кои земаат ципрофлоксацин треба да се советуваат да избегнуваат подолго изложување на директна сончева светлина или УВ зрачење за време на терапијата (погледнете во точка 4.8).

Аортна анеуризма и дисекција, и регургитација на срцева валвула/некомпетенција

Епидемиолошките студии пријавуваат зголемен ризик за аортна анеуризма и дисекција, особено кај постари пациенти, и пациенти со аортна и митрална регургитација на валвула по терапија со флуорокинолони. Пријавени се случаи на аортна анеуризма и дисекција, понекогаш комплицирана со руптура (вклучително и фатални случаи), и регургитација/некомпетенција на било која срцева валвула кај пациенти кои се на терапија со флуорокинолони (погледнете во точка 4.8).

Затоа флуорокинолоните, треба да се употребуваат само по внимателна проценка на односот ризик/бенефит и по разгледување на друга терапевтска опција кај пациенти со позитивна фамилијарна историја на анеуризма или вродени болести на срцева валвула, и кај пациенти дијагностицирани со претходно постоечка аортна анеуризма и/или дисекција или болест на срцевите валвули, или во присуство на други ризик фактори или предиспонирачки состојби

- за аортна анеуризма и дисекција и за регургитација/некомпетенција на срцева валвула (на пример нарушувања на сврзното ткиво како што е Марфан синдром или, Ехлерс-Данлос синдром, Тарнер синдром, Бехцет-ова болест, хипертензија, реуматоиден артритис) или дополнително.
- за аортна анеуризма или дисекција (на пример васкуларни нарушувања како што се Такајасу артеритис или артеритис на големи клетки, или позната атеросклероза, или Сјогрен синдром) или дополнително.
- за регургитација/некомпетенција на срцева валвула (на пример инфективен ендокардитис).

Ризикот за аортна анеуризма и дисекција, и нивна руптура може да биде исто така зголемен кај пациенти кои се на терапија истовремено со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна болка во абдомен, во гради или во грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да отидат во болница во најблискиот оддел за итни случаи.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат медицинска грижа при појава на акутна диспнеа, нова појава на палпитации на срцето, или развој на едем во абдоменот или ниските делови на екстремитетите.

Нарушувања на видот

Во случај на нарушување на видот или било какви дејства на очите, веднаш треба да се побара совет од очен лекар.

Напади

За кинолоните е познато дека предизвикуваат напади или го намалуваат прагот за напади. Беа забележани случаи на status epilepticus. Потребна е претпазливост при употреба на ципрофлоксацин кај пациенти со нарушувања на ЦНС кои можат да бидат склони на напади. Во случај на појава на напади, треба да се прекине терапијата со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.8).

Периферна неуропатија

Беа пријавени случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатија што резултира со парестезија, хипестезија, диестезија, или слабост кај пациенти кои се на терапија со кинолони и флуорокинолони. Пациентите кои се на терапија со ципрофлоксацин треба да се советуваат да



го информираат нивниот лекар пред да продолжат со терапијата доколку се појават симптоми на невропатија, како што се болка, печење, трнење, бесчувствителност или слабост, со цел да се спречи развој на потенцијално иреверзибилна состојба (погледнете во точка 4.8).

Психијатриски реакции

Психијатриски реакции може да настанат дури и по првата администрација на ципрофлоксацин. Во ретки случаи, депресијата може да прогресира до суицидални идеи/мисли кои кулминираат со обид за самоубиство или извршување на самоубиство. Доколку се појават депресија, психотични реакции, мисли или однесување поврзано со самоубиство, терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине.

Кардијални нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и ципрофлоксацинот кај пациенти со познати ризик фактори за продолжување на QT интервалот како на пример:

- конгенитален синдром на долг QT интервал;
- истовремена употреба на лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (класа IA и III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- некорегиран електролитен дисбаланс (на пример, хипокалемија, хипомагнезимија);
- кардијални заболувања (на пр. срцева слабост, миокарден инфаркт, брадикардија).

Постарите пациенти и жените можат да бидат поосетливи на лекови кои го пролонгираат QT интервалот. Затоа, потребна е претпазливост при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и ципрофлоксацин, кај овие популации (погледнете во точките 4.2, 4.5, 4.8 и 4.9).

Дисгликемија

Како и со други кинолони, пријавени се нарушувања на нивото на глукоза во крвта, вклучително хипогликемија и хипергликемија (погледнете во точка 4.8), најчесто кај постари пациенти со дијабетес кои се на истовремена терапија со перорални хипогликемици (на пример, глибенкламид) или со инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај пациенти со дијабетес, се препорачува внимателно следење на нивото на глукоза во крвта.

Гастроинтестинален систем

Појавата на тешка и перзистентна дијареа за време или по третманот (вклучувајќи и неколку недели по третманот) може да укажува на постоење на колитис асоциран со употреба на антибиотици (животозагрозувачка состојба со можен фатален исход) при кој има потреба од итен третман (погледнете во точка 4.8). Во такви случаи, терапијата со ципрофлоксацин треба веднаш да се прекине и да се започне соодветна терапија. Во оваа ситуација, употребата на антиперисталтични лекови е контраиндицирана.

Ренален и уринарен систем

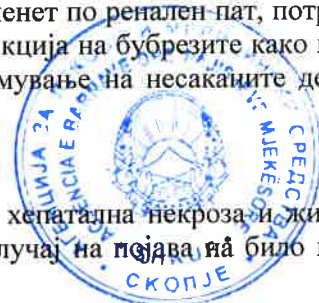
Беше забележана појава на кристалурија поврзана со употребата на ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.8). Пациентите кои примаат ципрофлоксацин треба да се добро хидрирани и да се избегнува прекумерна алкалност на урината.

Нарушена ренална функција

Затоа што ципрофлоксацинот во голема мера се излачува непроменет по ренален пат, потребно е прилагодување на дозирањето кај пациентите со нарушена функција на бубрезите како што е опишано во точка 4.2 со цел да се избегне можноста за зголемување на несаканите дејства поради акумулација на ципрофлоксацин.

Хепато-билијарен систем

При употреба на ципрофлоксацинот беа забележани случаи на хепатална некроза и живото-загрозувачка хепатална слабост (погледнете во точка 4.8). Во случај на појава на било какви



знаци и симптоми на хепатално заболување (како анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или осетлив стомак), терапијата треба да се прекине.

Дефицит на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа

При употреба на ципрофлоксацин кај пациенти со дефицит на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа беа забележани хемолитични реакции. Треба да се избегнува употреба на ципрофлоксацин кај овие пациенти освен кога се смета дека користа од терапијата го надминува можниот ризик. Во овој случај, потребно е следење поради можноста за појава на хемолиза.

Резистенција

За време или по текот на терапијата со ципрофлоксацин, може да се изолираат бактерии кои покажуваат резистенција на ципрофлоксацин со или без клинички видлива суперинфекција. Ризикот е поголем особено при подолго траење на терапијата и при третман на носокомијални инфекции и/или инфекции предизвикани од *Staphylococcus* и *Pseudomonas* видови.

Цитохром P450

Ципрофлоксацинот го инхибира CYP1A2 и на тој начин може да предизвика зголемена концентрација во серумот на истовремено администрираните супстанции кои се метаболизираат преку овој ензим (теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Затоа, потребно е внимателно следење на пациентите кои ги земаат овие супстанции истовремено со ципрофлоксацин заради можна појава на клинички знаци на предозирање и може да биде неопходно одредување на концентрациите во серумот (на пример, на теофилин) (погледнете во точка 4.5). Истовремената употреба на ципрофлоксацин со тизанидин е контраиндицирана.

Метотрексат

Не се препорачува истовремена употреба на ципрофлоксацин со метотрексат (погледнете во точка 4.5).

Интеракција со тестови

In-vitro дејството на ципрофлоксацин врз *Mycobacterium tuberculosis* може да даде лажно негативни резултати на бактериолошките тестови кај примероци од пациенти кои земаат ципрофлоксацин.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Дејства на други лекови врз ципрофлоксацин:

Лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот

Потребна е претпазливост при употреба на ципрофлоксацин, како и други флуорокинолони, кај пациенти кои примаат лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. Класа IA и III антиаритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (погледнете во точка 4.4).

Формирање на хелатен комплекс

Истовремената администрација на ципрофлоксацин (перорално) и лекови кои содржат повеќе-валентни катјони и минерални суплемементи (на пр. калциум, магнезиум, алуминиум, железо), полимерни фосфатни врзувачи (на пр. севеламер или лантан карбонат), сукралфат или антациди и високо пуферирани лекови (на пр. диданосин таблети) кои содржат магнезиум, алуминиум или калциум, ја намалува апсорпцијата на ципрофлоксацин. Поради тоа, лекот Ципринол треба да се администрира или 1 – 2 часа пред или најмалку 4 часа по земањето на овие препарати. Ова ограничување не се однесува на антацидите кои и припаѓаат на групата на H2 рецепторни блокатори.

Храна и млечни производи



Калциумот од храната како дел од оброкот нема значајно влијание врз апсорпцијата на ципрофлоксацинот (перорално). Последователно, ципрофлоксацин таблетите може да се земаат за време на оброци кои содржат млечни производи или пијалоци кои се обогатени со минерали. Сепак, ципрофлоксацин таблетите администрирани истовремено со млечни производи или пијалоци збогатени со минерали (на пр. млеко, јогурт, сок од портокал збогатен со калциум) кога овие производи или пијалоци се земаат сами одвоено од оброци, може да ја намалат апсорпцијата на ципрофлоксацин.

Истовремена администрација на млечни производи или пијалоци кои се обогатени со минерали кои се земени сами одвоено од оброк заедно со ципрофлоксацин таблети треба да се избегнува, и ципрофлоксацин таблетите треба да се администрираат 1-2 часа пред или најмалку 4 часа по земање на млечни производи или пијалоци обогатени со минерали кога овие производи и пијалоци се земаат сами одвоено од оброк, како што е препорачано за лекови кои содржат калциум (погледнете во точка 4.2).

Исто така погледнете го делот погоре за формирање на хелатен комплекс.

Пробенецид

Пробенецид влијае врз реналната секреција на ципрофлоксацинот. Кoadминистрацијата на пробенецид и ципрофлоксацин ги зголемува концентрациите на ципрофлоксацин во серумот.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ја забрзува апсорпцијата на ципрофлоксацин (перорален) што резултира со пократко време за постигнување на максимални концентрации во плазмата. Не беше забележано дејство врз биорасположивоста на ципрофлоксацин.

Омепразол

При истовремена администрација на ципрофлоксацин и лекови кои содржат омепразол настанува блага редукција на C_{max} и AUC на ципрофлоксацин.

Дејства на ципрофлоксацин врз други лекови:

Тизанидин

Тизанидин не смее да се дава заедно со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.3). Во една клиничка студија кај здрави лица, беше забележано зголемување на концентрација на тизанидин во серумот (зголемување на C_{max}: 7-кратно, во опсег од 4 до 21 пати; зголемување на AUC: 10-кратно, во опсег од 6 до 24 пати) при истовремена администрација со ципрофлоксацин. Зголемената концентрација на тизанидин во серумот е поврзана со потенцирано хипотензивно и седативно дејство.

Метотрексат

При истовремена администрација на ципрофлоксацин, реналниот тубуларен транспорт на метотрексат може да биде инхибиран што може да доведе до зголемено ниво на метотрексат во плазмата и зголемен ризик за токсични реакции поврзани со метотрексат. Не се препорачува истовремена употреба (погледнете во точка 4.4).

Теофилин

Истовремената администрација на ципрофлоксацин и теофилин може да предизвика несакано зголемување на концентрации на теофилин во серумот. Ова може да доведе до појава на несакани дејства предизвикани од теофилин кои ретко може да бидат и животозагрозувачки или фатални. При употребата на оваа комбинација, потребна е проверка на концентрациите на теофилин во серумот и намалување на дозата на теофилин ако е потребно (погледнете во точка 4.4).

Други деривати на ксантин

При истовремена администрација на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (оксепнтифин), беа забележани зголемени концентрации на овие деривати на ксантин во серумот.



Фенитоин

Истовремената администрација на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до зголемување или намалување на нивото на фенитоин во серумот, па затоа се препорачува внимателно следење на нивото на лекот.

Циклоспорин

При истовремена администрација на ципрофлоксацин и лекови кои содржат циклоспорин, забележано е минливо покачување на концентрацијата на креатинин во серумот. Затоа, потребна е честа (два пати неделно) контрола на концентрацијата на креатинин во серумот кај овие пациенти.

Антагонисти на Витамин К

Истовремената администрација на ципрофлоксацин со некој антагонист на Витамин К може да ги зголеми неговите антикоагулантни дејства. Ризикот може да варира зависно од постоечката инфекција, возраста и општата состојба на пациентот, па тешко е да се процени улогата на ципрофлоксацин во зголемувањето на INR (international normalised ratio). Потребно е често следење на INR за време и кратко по истовремената администрација на ципрофлоксацин со антагонист на витамин К (на пр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

Во клиничките студии, беше утврдено дека истовремената употреба на дулоксетин со силни инхибитори на CYP450 1A2 изозимот, како флувоксамин, може да доведе до зголемување на AUC и C_{max} на дулоксетин. Иако не се достапни клинички податоци за можна интеракција, слични дејства може да се очекуваат и по истовремена администрација со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.4).

Ропинирол

Во клиничка студија беше утврдено дека истовремената употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изозимот, резултира со зголемување на C_{max} и AUC на ропинирол за 60% и 84%, соодветно. За време и по истовремената администрација со ципрофлоксацин, се препорачува следење на несаканите дејства поврзани со ропинирол и соодветно прилагодување на дозирањето (погледнете во точка 4.4).

Лидокаин

Кај здрави лица беше прикажано дека употребата на лекови кои содржат лидокаин заедно со ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изозимот, го намалува клиренсот на интравенскиот лидокаин за 22%. Иако терапијата со лидокаин беше добро толерирана, по истовремена администрација можна е интеракција со ципрофлоксацин поврзана со несакани дејства.

Клозапин

По истовремена администрација на 250 mg ципрофлоксацин со клозапин во тек на 7 дена, концентрации на клозапин и N-десметилклозапин во серумот беа зголемени за 29% и 31%, соодветно. Се препорачува клинички надзор и соодветно прилагодување на дозирањето на клозапин за време и по истовремената администрација со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.4).

Силденафил

Вредностите за C_{max} и AUC на силденафил беа просечно двократно зголемени кај здрави лица по перорална доза од 50 mg дадена истовремено со 500 mg ципрофлоксацин. Затоа, потребна е претпазливост при препишување на ципрофлоксацин истовремено со силденафил земајќи ги во предвид ризиците и користа.

Агомелатин



Во клинички студии, беше демонстрирано дека флувоксамин, како силен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимот, значително го инхибира метаболизмот на агомелатин што резултира со 60-пати зголемување на експозиција со агомелатин. Иако не се достапни клинички податоци за можни интеракции со ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2, слични дејства може да се очекуваат по истовремена администрација (погледнете за 'Цитохром P450' во точка 4.4).

Золпидем

Ко-администрација на ципрофлоксацин може да го зголеми нивото во крвта на золпидем, затоа истовремена употреба не се препорачува.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Достапните податоци за администрацијата на ципрофлоксацин кај бремени жени не укажуваат на можни малформации или фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Студиите кај животни не укажуваат на постоење на директни или индиректни штетни дејства во однос на репродуктивната токсичност. Кај јувенилни и пренатални животни изложени на кинолони беа забележани дејства врз незрелата 'рскавица, па затоа не може со сигурност да се исклучи дека лекот може да предизвика оштетување на артикуларната 'рскавица кај незрелите организми/фетуси (погледнете во точка 5.3).

Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употребата на ципрофлоксацин за време на бременост.

Доење

Ципрофлоксацинот се излачува во мајчиното млеко. Поради можниот ризик за оштетување на зглобовите, не се препорачува употреба на ципрофлоксацин при доење.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Поради неговите невролошки дејства, ципрофлоксацинот може да има влијание врз реактивноста. На тој начин, може да ја наруши способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто забележани несакани дејства се гадење и дијареа.

Подолу се наведени несакани дејства добиени од клиничките студии и постмаркетиншкото набљудување со ципрофлоксацин (перорална, интравенска и последователна терапија) поделени по категории на честота.

Анализата на честота ги зема во предвид податоците и од пероралната и од интравенската администрација на ципрофлоксацин.

Група на системи на органи	Чести ≥1/100 до <1/10	Помалку чести ≥1/1 000 до <1/100	Ретки ≥1/10 000 до <1/1 000	Многу ретки <1/10 000	Непозната честота (не може да се утврди од достапните податоци)
Инфекции и инфестации		микотични инфекции			
Нарушувања на крвта и лимфниот		еозинофилија	леукопенија, анемија, неутропенија,	хемолитична анемија, агранулоцитоза	

систем			леукоцитоза, тромбоцитопенија, тромбоцитемија	панцитопенија (живото- загрозувачка), депресија на коскената срцевина (живото- загрозувачка)	
Нарушувања на имунолошкиот систем			алергиска реакција, алергиски едем / ангиоедем	анафилактична реакција, анафилактичен шок (живото- загрозувачки) (погледнете во точка 4.4), реакција слична на серумска болест	
Ендокрини нарушувања					Синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит	хипогликемија (погледнете во точка 4.4)		Хипогликемична кома (погледнете во точка 4.4)
Психијатриски нарушувања*		психомоторна хиперактивност / агитација	конфузија и дезоријентација, реакција на анксиозност, ноќни кошмари, депресија (може да кулминира со суицидни идеи/ мисли или обиди и самоубиство) (погледнете во точка 4.4), халуцинации	психотични реакции (може да кулминира со суицидни идеи/мисли или обиди и самоубиство) (погледнете во точка 4.4)	маниа, хипоманиа
Нарушувања на нервниот систем*		главоболка, зашеметеност нарушено спиене, нарушувања на сетилото за вкус	парестезија и дисестезија, хипоестезија, тремор, напади (вклучувајќи status epilepticus) (погледнете во точка 4.4), вртоглавица	мигрена, нарушена координација, нарушен од, нарушувања на олфакторниот нерв, интра- кранијална хипертензија, и псевдотумор церебри	периферна невропатија, полинеуропатија (погледнете во точка 4.4)
Нарушувања на очите*			нарушувања на видот (диплопија)	визуелни колор дисторзии	
Нарушувања на уводот и ушниот			тинитус, загуба на слухот / нарушен		



лабиринт*			слух		
Кардијални нарушувања**			тахикардија		вентрикуларна аритмија и torsades de pointes (забележани предоминантно кај пациенти со ризик фактори за продолжување на QT интервалот), продолжен QT интервал на ЕКГ (погледнете во 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања**			вазодилатација, хипотензија, синкопа	васкулитис	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			диспнеа (вклучувајќи и астматска состојба)		
Гастро- интестинални нарушувања	гадење, дијареа	повраќање, гастроинтес- тинални и абдоминални болки, диспесија, гасови	колитисасоциран со антибиотици (многу ретко со можни фатални исходи) (погледнете во точка 4.4)	панкреатитис	
Хепато- билијарни нарушувања		зголемени трансаминази зголемен билирубин	хепатални нарушувања, холестатски иктерус, хепатитис	хепатална некроза (многу ретко прогредира до живото- загрозувачка хепатална слабост) (погледнете во точка 4.4)	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		исип, пруритус, уртикарија	фотосензитивни реакции (погледнете во точка 4.4)	петехии, еритема мултиформе минор, еритема нодозум, Стивенс- Джонсонов синдром (можно живото- загрозувачки), токсична епидермална некролиза (можно живото- загрозувачка)	акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Мускулно-		мускулно-	миалгија, артритис,	мускулна	

скелетни и нарушувања на сврзното ткиво*		скелетна болка (на пр. болка во екстремитетите, болка во грбот, градна болка), артралгија	зголемен мускулен тонус и грчеви	слабост, тендонитис, руптура на тетивите (предоминантно на Ахиловата тетива) (погледнете во точка 4.4), влошување на симптомите на миастенија гравис (погледнете во точка 4.4)	
Ренални и уринарни нарушувања		ренални нарушувања	ренална слабост, хематурија, кристалурија (погледнете во точка 4.4), тубулоинтерстицијален нефритис		
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација*		астенија, покачена телесна температура	едем, потење (хиперхидроза)		
Испитувања		зголемување на алкалната фосфатаза во крвта	зголемена амилаза		зголемен INR (International normalised ratio) кај пациенти третирани со антагонисти на Витамин К

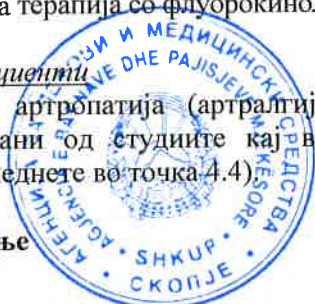
*многу ретки случаи на пролонгирани (по неколку месеци и години), онеспособувачки и потенцијално ирреверзибилни сериозни несакани реакции кои се јавуваат кај повеќе системи, понекогаш мултипли системи на класи на органи и на сетила (вклучително реакции како што се тендинитис, руптура на тетива, артралгија, болка во екстремитетите, нарушување на одот, неуропатија асоцирана со парестезија, депресија, замор, нарушена меморија, нарушен сон, и нарушено сетило за слух, вид, вкус, и мирис) се пријавени при употреба на кинолони и флуорокинолони во некои случаи независно од претходно постоечки ризик фактори (погледнете во точка 4.4).

** Случаи на аортна анеуризма и дисекција, понекогаш комплицирана со руптура (вклучително фатални случаи), и регургитација/некомпетенција на некоја од срцевите валвули се пријавени кај пациенти кои се на терапија со флуорокинолони (погледнете во точка 4.4).

Педијатриски пациенти

Инциденцата за артропатија (артралгија, артритис), спомената погоре, се однесува на податоците собрани од студиите кај возрасни. Кај деца, забележана е честа појава на артропатија (погледнете во точка 4.4).

4.9 Предозирање



Беше забележано дека предозирањето со 12 g предизвикува благи симптоми на токсичност. Акутното предозирање со 16 g предизвикува акутна слабост на бубрезите. Симптомите на предозирање вклучуваат зашеметеност, тремор, главоболка, замор, напади, халуцинации, конфузија, абдоминална нелагодност, ренални или хепатални нарушувања, како и кристалурија и хематурија. Беше забележана реверзибилна ренална токсичност.

Покрај рутинските итни мерки, како вентрикуларно празнење проследено со медицински јаглен, се препорачува и следење на функцијата на бубрезите, вклучувајќи ја и рН на урината и ацидитетот, ако е потребно, за да се спречи кристалурија. Пациентите треба да се добро хидрирани. Антацидите кои содржат калциум или магнезиум можат теоретски да ја намалат апсорпцијата на ципрофлоксацин при предозирања. Само мала количина на ципрофлоксацин (<10%) се елиминира со хемодијализа или перитонеална дијализа.

Доколку дојде до предозирање, треба да се преземе симптоматски третман. Потребно е ЕКГ следење поради можноста за продолжување на QT интервалот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Флуорокинолони, АТС код: J01MA02.

Механизам на дејство

Како флуорокинолонски антибиотик, бактериското дејство на ципрофлоксацинот се должи на инхибиција на тип II топоизомеразата (DNA-гираза) и топоизомераза IV, потребни за репликација, транскрипција, поправка и рекомбинација на бактериската ДНК.

PK/PD однос

Ефикасноста претежно зависи од односот помеѓу максималната концентрација во серумот (C_{max}) и минималната инхибиторна концентрација (MIC) на ципрофлоксацин за еден бактериски патоген и односот помеѓу површината под кривата (AUC) и MIC.

Механизам на резистенција

In vitro студиите покажаа дека резистенција на ципрофлоксацин може да се стекне по пат на последователен процес преку мутации на целното место и на ДНК гираза и топоизомераза IV. Степенот на вкрстена резистентност помеѓу ципрофлоксацин и другите флуорокинолони е варијабилан. Поединечните мутации може да не резултираат со клиничка резистенција, но повеќекратните мутации претежно резултираат со клиничка резистенција на голем дел или на сите активни супстанции во класата.

Непропустливоста и/или ефлуксните механизми на резистенција на активната супстанција можат да имаат варијабилно дејство врз осетливоста на флуорокинолоните што зависи од физичко-хемиските својства на различните активни супстанции во класата и од афинитетот на транспортните системи за секоја активна супстанција. Сите *in-vitro* механизми на резистенција се често забележани кај клиничките изолати. Механизмите на резистенција кои ги инактивираат другите антибиотици, како што се пропустливите бариери (често кај *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми, можат да влијаат врз осетливоста на ципрофлоксацин. Беше забележана плазмид посредувана резистенција енкодирана од *qnr*-гени.

Спектар на антибактериска активност

Разграничување на осетливите соеви од оние со средна осетливост, па се до резистентни:

EUCAST препораки

Микрорганизми	Осетливи	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l



<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> 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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Точки на прекин кои не се поврзани со некој вид*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus spp.* – крајни точки за ципрофлоксацин кои се поврзани терапија со високи дози.

* Крајни точки не поврзани со микроорганизми се детерминирани претежно врз база на PK/PD податоци и се независни за MIC дистрибуција на специфични видови. Тие се за употреба само за видови на кои не им е дадена крајна точка специфична за вид и не за оние видови каде што не се препорачува тестирање на чувствителност.

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и со време за одредени видови и особено при третман на тешки инфекции потребни се локални информации за резистентноста. Ако е потребно, треба да се побара и експертско мислење кога локалната преваленца за резистентност е таква што е доведена во прашање корисноста на лекот кај барем некои типови на инфекции.

Групирање на видовите според осетливоста на ципрофлоксацин (за *Streptococcus* видовите погледнете во точка 4.4)

ВООБИЧАЕНО ОСЕТЛИВИ ВИДОВИ
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> *
<i>Shigella spp.</i> *
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Други микроорганизми</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ВИДОВИ ЗА КОИ СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БИДЕ ПРОБЛЕМ
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus spp.</i> * (2)
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</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>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<u>ПРИРОДНО РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ</u>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> Освен како што е наведено погоре
<u>Други микроорганизми</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Клиничката ефикасност беше потврдена за осетливи изолати при одобрените клинички индикации + Стапка на резистентност $\geq 50\%$ во една или повеќе ЕУ земји (\$): Природна умерена осетливост во отсуство на стекнат механизам на резистенција (1): Беа спроведени студии кај експериментални животни со инфекции поради инхалација на <i>Bacillus anthracis</i> спори; овие студии покажаа дека антибиотиците дадени рано по изложувањето ја спречуваат појавата на болеста ако третманот го намалува бројот на спори кај организмот кој е под влијание на инфективната доза. Препорачаната употреба кај луѓето се базира претежно на <i>in-vitro</i> осетливоста и на експериментални податоци кај животни заедно со ограничените податоци кај луѓето. Времетраењето на терапијата од два месеци кај возрасни со ципрофлоксацин даден перорално во доза од 500 mg два пати дневно, се смета ефикасна за спречување на инфекција од антракс кај луѓето. Терапевтот треба да ги земе во предвид националните и/или меѓународните консензус документи во врска со терапијата на антракс. (2): Метицилин-резистентниот <i>S. aureus</i> многу често покажува корезистентност со флуорокинолони. Стапката на резистенција на метицилин е приближно 20 до 50% помеѓу сите стафилококни видови и вообичено е повисока кај нососомијални изолати.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација, ципрофлоксацинот (таблети во дози од 250 mg и 500 mg) брзо и во голема мерка се апсорбира претежно во тенкото црево. Максимални концентрации во серумот се постигнуваат 1 – 2 часа по администрацијата.



Единечните дози од 100 – 750 mg предизвикаа максимални концентрации во серумот (C_{max}) помеѓу 0,56 и 3,7 mg/l.

Концентрациите во серумот се зголемуваат пропорционално со дози до 1000 mg.

Апсолутната биорасположивост е приближно 70 – 80%.

Беше утврдено дека при перорална доза од 500 mg дадена на секои 12 часа се добива AUC вредност еквивалентна на онаа која се добива со интравенска инфузија од 400 mg ципрофлоксацин дадени во тек на 60 минути на секои 12 часа.

Дистрибуција

Врзувањето на ципрофлоксацин со плазма протеините е ниско (20–30%). Ципрофлоксацинот е претежно присутен во плазмата најмногу во нејонизиран облик и има голем волумен на рамнотежна дистрибуција (2 – 3 l/kg телесна тежина). Ципрофлоксацин достигнува високи концентрации во различни ткива, како што се белите дробови (епителијалната течност, алвеоларните макрофаги, ткиво од биопсија), синусите, воспалените лезии и урогениталниот тракт (урина, простата, ендометриум), каде вкупната концентрација ги надминува постигнатите концентрации во серумот.

Метаболизам

Беа забележани ниски концентрации на четири метаболити кои се идентификувани како: десетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). Метаболитите имаат *in vitro* антимикробна активност, но во помал степен во споредба со супстанцијата од која потекнуваат.

Познато е дека ципрофлоксацинот е умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимите.

Елиминација

Ципрофлоксацин претежно се излачува непроменет преку бубрезите, а остатокот во фецесот. Полу-животот на елиминација од серумот кај лица со нормална ренална функција изнесува приближно 4 – 7 часа.

Излачување на ципрофлоксацин (% од дозата)		
	Перорална администрација	
	Урина	Фецес
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (M ₁ –M ₄)	11,3	7,5

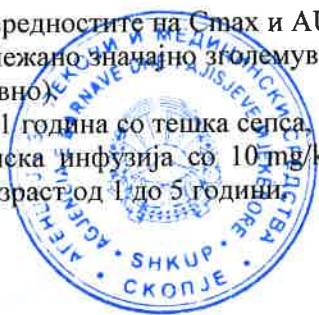
Реналниот клиренс е 180 - 300 ml/kg/h и вкупниот клиренс од телото е 480 - 600 ml/kg/h. Ципрофлоксацинот подлежи на гломеруларна филтрација и на тубуларна секреција. Тешко нарушената ренална функција води до зголемен полу-живот на ципрофлоксацин до 12 h.

Нереналниот клиренс на ципрофлоксацин се должи претежно на активната трансинтестинална секреција и метаболизам. 1% од дозата се излачува преку билијарниот пат. Ципрофлоксацинот е присутен во жолчката во високи концентрации.

Педијатриски пациенти

Фармакокинетските податоци кај педијатриските пациенти се ограничени.

Во студиите кај деца, вредностите на C_{max} и AUC не беа зависни од возраста (на возраст над 1 година). Не беше забележано значајно зголемување на C_{max} и AUC по повеќекратно дозирање (10 mg/kg три пати дневно). Кај 10 деца помали од 1 година со тешка сепса, C_{max} беше 6,1 mg/l (во опсег од 4,6 – 8,3 mg/L) по 1-часовна интравенска инфузија со 10 mg/kg во споредба со 7,2 mg/l (во опсег од 4,7 – 11,8 mg/l) за деца на возраст од 1 до 5 години.



Вредностите за AUC беа 17,4 mg*h/l (во опсег од 11,8 – 32,0 mg*h/l) и 16,5 mg*h/l (во опсег од 11,0 – 23,8 mg*h/l) во соодветните возрастни групи.

Овие вредности се во рамките на опсегот забележан кај возрастните при тераписки дози. Врз основа на популациската фармакокинетска анализа на педијатриски пациенти со различни инфекции, предвидениот просечен полу-живот кај деца е 4 – 5 часа и биорасположивоста на пероралната суспензија се движи од 50 до 80%.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци утврдија дека нема посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за токсичност при еднократно дозирање, токсичност при повторено дозирање, канцероген потенцијал или репродуктивна токсичност.

Како и многу други кинолони, ципрофлоксацинот е фототоксичен кај животни при клиничко релевантно ниво на изложеност. Податоците за фотомутагеност/фотоканцерогеност покажуваат слабо фотомутагено или фототуморигено дејство на ципрофлоксацин *in vitro* и во експериментите кај животни. Ова дејство беше компарабилно со она на другите гираза инхибитори.

Артикуларна толерабилност

Како што е забележано и со другите гираза инхибитори, ципрофлоксацинот предизвикува оштетување на големите носечки зглобови кај незрели животни. Големината на оштетувањето на рскавицата зависи од возраста, видот и дозата; оштетувањето може да се намали со растоварување на зглобовите. Студиите со зрели животни (стаорец, куче) не пронајдоа докази за лезии на рскавицата. Во една студија кај млади кучиња, ципрофлоксацинот предизвика тешки артикуларни промени при тераписки дози по терапија од две недели, кои беа сеуште видливи по 5 месеци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

микрокристална целулоза (E460)
натриум скроб гликолат (тип А)
повидон
кроскармелоза натриум (E468)
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572)

Филм обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
талк (E553b)
титаниум диоксид (E171)
пропилен гликол (E1520)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување



Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 10 филм-обложени таблети (1 блистер со по 10 таблети).

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Филм-обложени таблети 250 mg: 15-10310/14
Филм-обложени таблети 500 mg: 15-10311/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 27.02.1996
Датум на последната обнова: 28.04.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

