

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CITERAL[®]/ЦИТЕРАЛ[®] 250 mg или 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета од 250 mg содржи 291,5 mg ципрофлоксацин хидрохлорид, што одговара на 250 mg ципрофлоксацин.

Една таблета од 500 mg содржи 583 mg ципрофлоксацин хидрохлорид, што одговара на 500 mg ципрофлоксацин

За целосната листа на помошните супстанции видете ја точката 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Цитерал од 250 mg се бели до бледожолти, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети.

Цитерал од 500 mg се бели до бледожолти, долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети со разделна линија на едната страна. Разделната линија служи само за да се олесни кршењето на таблетата заради полесно проголтување, а не за да се подели таблетата на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Таблетите Цитерал се индицирани за терапија на долунаведените инфекции (видете го делот 4.4 и 5.1). Пред почетокот на терапијата неопходно е да се обрне внимание на достапните информации за резистентност на ципрофлоксацинот.

Треба да се земат предвид официјалните препораки за правилната употреба на антибактериските лекови.

Возрасни

- Инфекции на долните респираторни патишта предизвикани од грам-негативни бактерии:
 - егзацербации на хронична опструктивна белодробна болест. Цитерал може да се употребува за лекување акутна егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест само кога се смета дека е несоодветна употребата на антибактериските лекови што вообичаено се препорачуваат за терапија на ваков вид инфекции;
 - бронхопулмонални инфекции при цистична фиброза или бронхиектазии;
 - вонболничка пневмонија . Кај вонболничка пневмонија Цитерал може да се употребува само кога се смета дека е несоодветна употребата на други антибактериски лекови што вообичаено се препорачуваат за терапија на ваков вид инфекции.
- Хроничен супуративен отитис медија.
- Акутна егзацербација на хроничен синуситис, особено ако е предизвикана од грам-негативни бактерии.
- Инфекции на уринарен тракт:
 - Некомплициран акутен циститис. Цитерал може да се употребува за лекување некомплициран акутен циститис само кога се смета дека е несоодветна употребата на



антибактериските лекови што вообичаено се препорачуваат за терапија на ваков вид инфекции.

- Акутен пиелонефритис.
- Комплицирани инфекции на уринарниот тракт.
- Бактериски простатитис.
- Инфекции на гениталниот тракт:
 - Гонококен уретритис и цервицитис предизвикани од осетлива *Neisseria gonorrhoeae*.
 - Епидидимо-орхитис, вклучувајќи ги и случаите предизвикани од осетлива *Neisseria gonorrhoeae*.
 - Инфекции на малата карлица, вклучувајќи ги и случаите предизвикани од осетлива *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекции на гастроинтестиналниот тракт (на пр. дијареја при патување).
- Интраабдоминални инфекции.
- Инфекции на кожата и на меките ткива предизвикани од грам-негативни бактерии.
- Малигнен отитис екстерна.
- Инфекции на коските и на зглобовите.
- Профилакса на инвазивни инфекции, предизвикани од *Neisseria meningitidis*.
- Инхалационен антракс (пост-експозициона профилакса и терапија).

Ципрофлоксацинот може да се користи во терапија на пациенти со неутропенија кои имаат треска за која постои сомневање дека е предизвикана од бактериска инфекција.

Деца и адолесценти

- Бронхопулмонални инфекции предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa* кај пациенти со цистична фиброза.
- Комплицирани инфекции на уринарниот тракт и акутен пиелонефритис.
- Инхалационен антракс (постекспозициона профилакса и терапија).

Исто така, ципрофлоксацинот може да се употребува за терапија на тешки инфекции кај деца и кај адолесценти, доколку тоа се смета за неопходно.

Терапијата со ципрофлоксацин треба да е иницирана само од доктори кои имаат искуство во лекувањето цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и кај адолесценти (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Дозирањето на таблетите Цитерал зависи од индикацијата, тежината и од местото на инфекцијата, од чувствителноста на причинителот, од реналната функција на пациентот и од телесната тежина кај децата и кај адолесцентите.

Траењето на терапијата зависи од тежината на болеста и од клиничкиот и од бактериолошкиот статус.

Терапијата на инфекции предизвикани од одредени бактерии (на пр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*) може да бара повисоки дози ципрофлоксацин и коадминистрација со други соодветни антибактериски лекови.

Терапијата на некои инфекции (на пр. инфекции во малата карлица, интраабдоминални инфекции, инфекции кај неутропенични пациенти и инфекции на коските и на зглобовите) може да бара коадминистрација со други соодветни антибактериски лекови во зависност од причинителот.



Возрасни

Индикации		Дневна доза во mg	Вкупно траење на терапијата (вклучувајќи ја и иницијалната парентерална терапија со ципрофлоксацин)
Инфекции на долните респираторни патишта		од 500 до 750 mg двапати дневно	7 – 14 дена
Инфекции на горните респираторни патишта	акутна егзацербација на хроничен синуситис	од 500 до 750 mg двапати дневно	7 – 14 дена
	хроничен супуративен отитис медија	од 500 до 750 mg двапати дневно	7 – 14 дена
	малигнен отитис екстерна	750 mg двапати дневно	од 28 дена до 3 месеци
Инфекции на уринарниот тракт (видете го делот 4.4)	неkomplициран циститис	250 mg – 500 mg двапати дневно	3 дена
	кај жени во пред менопауза може да се употреби единечна доза од 500 mg		
	komplициран циститис, акутен пиелонефритис	500 mg двапати дневно	7 дена
	komplициран пиелонефритис	500 mg – 750 mg двапати дневно	најмалку 10 дена, може да се продолжи и повеќе од 21 ден при некои специфични околности (како апсцеси)
Инфекции на гениталниот тракт	бактериски простатитис	500 mg – 750 mg двапати дневно	од 2 до 4 седмици (акутен); од 4 до 6 седмици (хроничен)
	гонококен уретритис и цервицитис предизвикани од осетлива <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg како единечна доза	1 ден (единечна доза)
	епидидимоорхит и инфекции на малата карлица вклучувајќи случаи предизвикани од осетлива <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg – 750 mg двапати дневно	најмалку 14 дена
Инфекции на гастро-интестиналниот тракт и интраабдоминални инфекции	дијареја предизвикана од патогени бактерии вклучувајќи <i>Shigella</i> spp., освен <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпириска терапија на тешка дијареја при патување	500 mg двапати дневно	1 ден
	дијареја предизвикана од <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg двапати дневно	5 дена



	дијареја предизвикана од <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg двапати дневно	3 дена
	тифоидна треска	500 mg двапати дневно	7 дена
	интраабдоминални инфекции предизвикани од грам-негативни бактерии	500 mg – 750 mg двапати дневно	5 – 14 дена
Инфекции на кожата и на меките ткива предизвикана од грам-негативни бактерии		500 mg – 750 mg двапати дневно	7 – 14 дена
Инфекции на коските и на зглобовите		500 mg – 750 mg двапати дневно	максимум 3 месеци
Пациенти со неутропенија кои имаат треска за која постои сомневање дека е предизвикана од бактериска инфекција. Ципрофлоксацинот треба да се дава со соодветни антибактериски лекови согласно со официјалните препораки.		500 mg – 750 mg двапати дневно	терапијата треба да продолжи за време на целиот период на неутропенијата
Профилактика на инвазивни инфекции, предизвикани од <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg како единечна доза	1 ден (единечна доза)
Инхалационен антракс, постекспозициска профилактика и терапија на пациенти кои може да примаат лекови дадени перорално, кога тоа е клинички оправдано. Примената на лекот треба да почне што поскоро по сомневање или потврда за изложеност.	500 mg двапати дневно		60 дена по утврдување на експозицијата на <i>Bacillus anthracis</i>

Педијатриска популација

Индикации	Дневна доза во mg	Вкупно траење на терапијата (вклучувајќи ја и иницијалната парентерална терапија со ципрофлоксацин)
Цистична фиброза	20 mg/kg телесна тежина двапати дневно со максимална доза од 750 mg	10 – 14 дена
Комплицирани инфекции на уринарните патишта и акутен пиелонефритис	10 mg/kg телесна тежина двапати дневно до 20 mg/kg телесна тежина двапати дневно со максимална доза од 750 mg	10 – 21 дена
Инхалационен антракс, постекспозициска профилактика и терапија на пациенти кои може да примаат лекови дадени перорално, кога тоа е клинички оправдано. Употребата на лекот треба да почне што поскоро по сомневање или потврда за изложеност	10 mg/kg телесна тежина двапати дневно до 15 mg/kg телесна тежина двапати дневно со максимална доза од 500 mg	60 дена по утврдувањето на изложеност на <i>Bacillus anthracis</i>
Други тешки инфекции	20 mg/kg телесна тежина двапати	во зависност од видот на инфекцијата

	дневно со максимална доза од 750 mg	
--	-------------------------------------	--

Постари пациенти

Постарите пациенти треба да добиваат доза според тежината на инфекцијата и според креатинин-клиренсот на пациентот.

Оштетување на бубрезите и на црниот дроб

Препорачани почетни дози и дози на одржување за пациенти со оштетување на бубрезите:

Креатинин-клиренс [ml/min/1,73 m ²]	Серумски креатинин [μmol/l]	Перорална доза [mg]
> 60	< 124	видете го вообичаеното дозирање
30 – 60	124 – 168	250 – 500 mg на секои 12 часа
< 30	> 169	250 – 500 mg на секои 24 часа
Пациенти на хемодијализа	> 169	250 – 500 mg на секои 24 часа (по дијализа)
Пациенти на перитонеална дијализа	> 169	250 – 500 mg на секои 24 часа

Кај пациенти со нарушена црнодробна функција не е неопходно приспособување на дозата. Дозирањето кај деца со нарушена бубрежна и/или црнодробна функција не е проучено.

Начин на примена

Таблетите се замаат со течност, без да се цвакаат, независно од оброците. Ако се земаат на гладно, активната супстанција се апсорбира побрзо. Таблетите Ципрофлоксацин не треба да се земаат со млечни производи (на пр. млеко, јогурт) или со сокови збогатени со минерали (на пр. сок од портокал збогатен со калциум) (видете го делот 4.5).

При тешки случаи или ако пациентите не се во состојба да земаат таблети (на пр. пациенти на парентерална исхрана) се препорачува терапија со интравенски ципрофлоксацин, сè додека не е можно да се премине на перорална терапија.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција, на други кинолони или на која било од помошните состојки наведени во дел 6.1.
- Истовремена примена на ципрофлоксацин и тизанидин (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Употребата на ципрофлоксацин треба да се избегнува кај пациентите кои претходно имале сериозни несакани реакции при употреба на лекови што содржат кинолони или флуорокинолони (видете го делот 4.8). Лекувањето на овие пациенти со ципрофлоксацин може да се иницира само во отсуство на алтернативни опции за лекување и по внимателна проценка на соодносот ризик – бенефит (видете го делот 4.3).

Тешки инфекции и мешани инфекции со грам-позитивни и анаеробни бактерии

Монотерапијата со ципрофлоксацин не е соодветна за терапија на тешки инфекции и за инфекции кои може да се предизвикани од грам-позитивни или од анаеробни бактерии. При таквите инфекции ципрофлоксацинот мора да се дава истовремено со други соодветни антибактериски лекови.



Стрептококни инфекции (вклучувајќи и инфекции со *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацинот не се препорачува за терапија на стрептококни инфекции поради недоволна ефикасност.

Инфекции на гениталниот тракт

Гонококен уретритис, цервицитис, епидидимоорхитис и инфекции на малата карлица може да се предизвикани од флуорокинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.

Затоа ципрофлоксацинот треба да се применува за терапија на гонококен уретритис или на цервицитис само ако како причинител може да се исклучи ципрофлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae*.

За терапија на епидидимо-орхитис и на инфекции на малата карлица емпириски ципрофлоксацинот треба да се земе предвид само во комбинација со друг соодветен антибактериски лек, освен ако не е исклучена ципрофлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae*. Доколку по тридневна лекување не е постигнато клиничко подобрување, терапијата треба да се коригира.

Инфекции на уринарниот тракт

Резистенцијата на бактеријата *Escherichia coli* (најчестиот причинител на инфекции на уринарниот тракт) на флуорокинолони е варијабилна во рамките на земјите од Европската Унија. Се препорачува да се земе предвид локалната преваленција на резистентноста на *Escherichia coli* на флуорокинолони. Се очекува дека терапијата на некомплицирани циститис кај жени во периодот пред менопауза со единечна доза ципрофлоксацин може да биде помалку ефикасна отколку подолготрајната терапија. Ова треба да се земе предвид поради зголемената преваленција на резистенција на *Escherichia coli* на кинолони.

Интраабдоминални инфекции

Постојат ограничени податоци за ефикасноста на ципрофлоксацинот во терапијата на постхируршките интраабдоминални инфекции.

Дијареја при патување

При изборот на ципрофлоксацин треба да се земе предвид резистентноста кон ципрофлоксацин на соодветните бактерии во земјите кои се посетуваат.

Инфекции на коските и на зглобовите

Ципрофлоксацинот треба да се употребува во комбинација со други антимикробни лекови во зависност од резултатите од микробиолошките испитувања.

Инхалационен антракс

Употребата кај луѓето е базирана на податоците за *in vitro* чувствителност и на податоците од експерименти со животни, како и на ограничените податоци од луѓе.

Лекарите кои ја спроведуваат терапијата треба да се консултираат со националните и/или со интернационалните консензусни документи за терапијата на антракс.

Педијатриска популација

Употребата на ципрофлоксацин кај деца и кај адолесценти треба да ги следи достапните официјални препораки. Терапијата со ципрофлоксацин треба да е иницирана само од доктори кои имаат искуство во лекувањето на цистична фиброза и/или на тешки инфекции кај деца и кај адолесценти.

Ципрофлоксацинот може да предизвика артропатија на носечките зглобови кај млади животни. Податоците за безбедност од рандомизирана двојно слепа студија за употребата на ципрофлоксацин кај деца (ципрофлоксацин: n = 335, средна возраст = 6,3 години, плацебо: n = 349, средна возраст = 6,2 години, возрасен интервал = 1 до 17 години) покажале инциденца на артропатијата предизвикана од лекови (забележана преку клиничките знаци и симптоми поврзани со зглобовите) од 7,2 % и од 4,6 % до 42-от ден. Оттаму произлегува дека инциденцата на артропатијата предизвикана од лекови следена за една година е 9,0 % и 5,7 %, соодветно. Со тек на време, зголемувањето на бројот на случаи со артропатија предизвикана од лекови не е статистички значајно помеѓу групите. Терапијата треба да започне само по



внимателна оценка на односот корист/ризик, поради можноста од појава на несакани реакции поврзани со зглобовите и/или со околните ткива (видете го делот 4.8).

Бронхопулмонални инфекции при цистична фиброза

Клиничките испитувања вклучуваат деца и адолесценти на возраст помеѓу 5 и 17 години. Помало е искуството во лекувањето на деца меѓу едногодишна и 5-годишна возраст.

Комплицирани инфекции на уринарниот тракт и пиелонефритис

Терапијата со ципрофлоксацин кај инфекциите на уринарниот тракт треба да се земе предвид кога не може да се употреби друга терапија и треба да се базира на резултатите од микробиолошките испитувања.

Клиничките испитувања вклучуваат деца и адолесценти на возраст помеѓу 1 и 17 години.

Други специфични тешки инфекции

Други тешки инфекции во согласност со официјалните препораки или по внимателна евалуација на односот корист/ризик кога не може да се употреби друга терапија, или по неуспех на конвенционалната терапија и кога микробиолошките испитувања ја оправдуваат употребата на ципрофлоксацин.

Употребата на ципрофлоксацин кај специфични тешки инфекции, различни од гореспоменатите, не е оценета со клинички испитувања и клиничкото искуство е ограничено. Затоа, неопходна е претпазливост кога се третираат пациенти со вакви инфекции.

Хиперсензитивност

Хиперсензитивноста и алергиските реакции, вклучувајќи ги анафилаксата и анафилактоидните реакции, може да се појават по единечна доза (видете го делот 4.8) и може да бидат животозагрозувачки. Ако се појават такви реакции, треба да се прекине употребата на ципрофлоксацинот и неопходна е соодветна медицинска терапија.

Долготрајни, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекот

Кај пациентите кои примаат кинолони и флуорокинолони, независно од возраста и од постојните ризик-фактори, забележани се многу ретки случаи на пролонгирани (траат со месеци или со години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни несакани реакции коишто зафаќаат различни системи, понекогаш и повеќе органски системи (нарушувања на мускулоскелетниот и на нервниот систем, психијатриски нарушувања, нарушувања на сетилните органи). Лекувањето со моксифлоксацин треба да се прекине веднаш кога ќе се забележи првиот знак или симптом на сериозна несакана реакција и пациентите треба да се упатат на консултација кај доктор.

Тендинитис и руптура на тетивите

Ципрофлоксацинот вообичаено не треба да се употребува кај пациенти со историја за заболувања или за нарушувања на тетивите, поврзани со примената на кинолони. Сепак, во многу ретки случаи, по микробиолошките испитувања на причинителот и по евалуација на односот корист/ризик, ципрофлоксацинот може да се препише кај овие пациенти за терапија на одредени тешки инфекции, особено при неуспех на стандардната терапија или бактериска резистенција, кога микробиолошките податоци ја оправдуваат употребата на ципрофлоксацин.

Тендинитис и руптура на тетивите (особено на Ахиловата тетива), понекогаш и билатерално, може да се појави уште во првите 48 часа од почнувањето на терапијата со кинолони и со флуорокинолони, а пријавено е дека може да се појави и неколку месеци по завршетокот на терапијата. Ризикот од тендинитис и од руптура на тетивите е поголем кај постарите пациенти, кај пациентите со бубрежно нарушување, кај пациентите со трансплантирани органи, или кај пациентите кои истовремено примаат кортикостероиди. Според ова, истовремената употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.

Со појавата на кој било симптом на тендинитис (на пр. болан оток, инфламација), терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине и треба да се размисли за друга терапија. Неопходно е



соодветно да се третираат засегнатите екстремитети (на пр. со имобилизација).
Кортикостероидите не треба да се употребуваат ако се појават симптоми на тендинопатија.

Пациенти со мијастенија гравис

Ципрофлоксацинот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со мијастенија гравис, бидејќи може да дојде до влошување на симптомите (видете го делот 4.8).

Аневризма на аорта и дисекција и регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули

Епидемиолошките студии покажале зголемен ризик од појава на аневризма на аортата и на дисекција, особено кај постари пациенти, и ризик од појава на регургитација на аортната и на митралната валвула по земањето флуорокинолони. Пријавени се случаи на аневризма на аорта и случаи на дисекција, понекогаш со појава на руптура како компликација (вклучувајќи и случаи со фатален исход), како и случаи на регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациентите кои примаат флуорокинолони (видете го делот 4.8).

Според ова, флуорокинолоните може да се употребуваат само откако добро ќе се процени односот ризик – корист и откако ќе се размисли за другите терапевтски опции кај пациентите со позитивна фамилијарна анамнеза за аневризма или за конгенитално заболување на срцевите валвули или кај пациентите кај кои претходно биле дијагностицирани аневризма на аорта и/или дисекција на аортата или заболување на срцевите валвули, или кај кои има други ризик-фактори или предиспонирачки состојби:

- за аневризма на аортата, за дисекција и за регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули (на пр. Марфанов синдром, Елерс-Данлов синдром, Тарнеров синдром, Бехчетова болест, хипертензија, ревматоиден артритис) или дополнително
- за аневризма на аортата и за дисекција (на пр. васкуларни нарушувања како Такајаши артеритис или артеритис на гигантските клетки, позната атеросклероза или Сјогренов синдром) или дополнително
- за регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули (на пр. инфективен ендокардитис).

Ризикот од појава на аневризма на аорта и ризикот од дисекција, како и ризикот од нивна руптура, може да биде зголемен кај пациентите кои истовремено се и на терапија со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна болка во абдоменот, градите или во грбот, пациентите треба веднаш да се упатат во службата за итна медицинска помош.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат итна медицинска помош во случај на акутна диспнеја, во случај на нова појава на палпитации, или при развој на едем на абдоменот или на долните екстремитети.

Нарушувања на видот

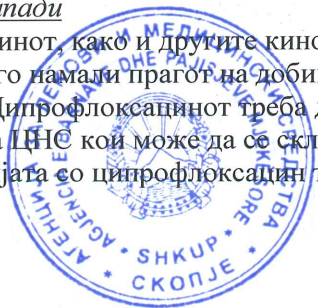
Ако дојде до нарушување на видот или ако се почувствуваат какви било промени на очите, веднаш треба да се побара совет од офталмолог.

Фотосензитивност

Опишани се реакции на фотосензитивност за време на примената на ципрофлоксацин. Пациентите кои земаат ципрофлоксацин треба да се советуваат да избегнуваат директно изложување на силна сончева светлина како и на УВ зрачење за време на терапијата (видете го делот 4.8).

Конвулзивни напади

Ципрофлоксацинот, како и другите кинолони, познато е дека може да предизвика конвулзивни напади или да го намали прагот на добивање напади. Пријавени биле случаи на статус епилептикус. Ципрофлоксацинот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со нарушувања на ЦНС кои може да се склони кон конвулзивни напади. Доколку нападите се појават, терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине (видете го делот 4.8).



Периферна невропатија

Пријавени се случаи на сензорна или на сензоримоторна полиневропатија којашто резултира со парестезија, хипоестезија, дистезија, или со слабост кај пациентите кои примаат терапија со кинолони и со флуорокинолони. Пациентите кои се на терапија со ципрофлоксацин треба да се посоветуваат да го информираат својот доктор пред да продолжат со терапијата доколку се појават симптоми на невропатија како што се болка, жарење, боцкање, отрпнатост и/или слабост, со цел да се превенира настанувањето на потенцијално иреверзибилна состојба (видете го делот 4.8).

Психијатриски реакции

Психијатриски реакции може да се појават и по првата употреба на ципрофлоксацинот. Во ретки случаи, депресијата или психозите може да прогредираат и да се појават мисли за самоубиство, кулминирајќи со обид за самоубиство или со извршување самоубиство. Во вакви случаи треба да се прекине терапијата со ципрофлоксацин.

Срцеви нарушувања

Неопходна е претпазливост при примена на флуорокинолони кај пациенти кај кои постои ризик од пролонгирање на QT-интервалот, како на пример:

- вроден синдром на продолжен QT-интервал;
- истовремена примена на лекови за кои се знае дека доведуваат до пролонгирање на QT-интервалот (на пр. антиаритмици од класите IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (хипокалемија, хипомагнезијемија);
- болести на срцето (на пр. срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, брадикардија).

Посензитивни кон лекови кои доведуваат до пролонгирање на QT-интервалот може да бидат повозрасните пациенти и жените. Затоа, потребна е претпазливост при примена на флуорокинолони вклучувајќи ципрофлоксацин кај овие пациенти (видете го делот 4.2 Постари пациенти и деловите 4.5, 4.8, 4.9).

Дисгликемија

Како и со другите кинолони, пријавени се случаи на нарушување на гликозата во крвта, вклучувајќи хипогликемија и хипергликемија (видете го делот 4.8), најчесто кај пациенти со дијабетес кои истовремено примаат терапија со орални хипогликемични лекови (на пр. глибенкламид), или инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај сите пациенти со дијабетес се препорачува внимателно следење на гликозата во крвта

Гастроинтестинален систем

Појавата на тешка и перзистентна дијареја во текот или по терапијата (вклучувајќи и неколку седмици по терапијата) може да укаже на појава на колитис поврзан со примената на антибиотици (животоzagрозувачки со можен фатален исход), кој бара итна терапија (видете го делот 4.8). Во такви случаи, употребата на ципрофлоксацин треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна терапија. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката се контраиндирани во оваа ситуација.

Бубрези и уринарен систем

Пријавена е појава на кристалурија поврзана со употребата на ципрофлоксацин (видете го делот 4.8). Пациентите кои примаат ципрофлоксацин треба да се добро хидрирани и треба да се избегнува прекумерно алкализирање на урината.

Нарушена функција на бубрезите

Бидејќи ципрофлоксацинот во голем дел се елиминира непроменет преку бубрезите, кај пациенти со нарушена бубрежна функција потребно е приспособување на дозата, како што е опишано во делот 4.2, за да се избегне настанување на несакани реакции поради акумулација на ципрофлоксацинот.



Хепатобилијарен систем

Пријавени се случаи на црнодробна некроза и на животозагрозувачка црнодробна слабост при терапија со ципрофлоксацин (видете го делот 4.8). Во случај на појава на каков било знак или симптом на црнодробно оштетување (како анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен абдомен), терапијата треба да се прекине.

Дефицит на гликозо-6-фосфатна дехидрогеназа

При терапија со ципрофлоксацин пријавена е појава на хемолитички реакции кај пациенти со дефицит на гликозо-6-фосфатна дехидрогеназа. Примената на ципрофлоксацин кај овие пациенти треба да се избегнува, освен кога потенцијалната корист од терапијата го надминува можниот ризик. Во овој случај, треба да се мониторира можната појава на хемолiza.

Резистенција

За време на или по терапијата со ципрофлоксацин, може да се изолираат бактерии кои се резистентни на ципрофлоксацин, со или без клинички манифестна суперинфекција. Ризикот за селекција на ципрофлоксацин-резистентните бактерии е особено голем при подолготрајна терапија и при терапија на нозокомијални инфекции и/или на инфекции предизвикани од *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацинот го инхибира ензимот CYP1A2 и поради тоа може да предизвика зголемена серумска концентрација на истовремено администрирани лекови кои се метаболизираат од овој ензим (на пр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Истовремената употреба на ципрофлоксацин со тизанидинот е контраиндицирана. Затоа пациентите кои земаат вакви лекови истовремено со ципрофлоксацин треба внимателно да се следат во однос на клиничките знаци на предозирање и може да биде неопходно одредување на серумските концентрации (на пр. на теофилинот) (видете го делот 4.5).

Метотрексат

Не се препорачува истовремена употреба на ципрофлоксацин со метотрексат (видете го делот 4.5).

Интеракција со лабораториски тестови

In vitro активнosta на ципрофлоксацин против *Mycobacterium tuberculosis* може да доведе до лажно негативни бактериолошки резултати кај примероци земени од пациенти кои во моментот земаат ципрофлоксацин.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефекти на други медицински производи врз ципрофлоксацин:

Лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT-интервалот

Како и другите флуорокинолони така и ципрофлоксацинот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои примаат лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT-интервалот (на пр. антиаритмици од класите IA и III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видете го делот 4.4).

Формирање хелатни комплекси

Истовремената употреба на ципрофлоксацинот (перорален) со лекови кои содржат мултивалентни катјони и минерални суплементи (на пр. калциум, магнезиум, алуминиум, железо), врзувачи на полимерни фосфати (на пр. севеламер или лантан карбонат), сукралфат или антациди и вискозифицирани лекови (на пр. таблети диданозин) кои содржат магнезиум, алуминиум или калциум, ја редуцира апсорпцијата на ципрофлоксацинот. Поради тоа, ципрофлоксацинот треба да се зема или 1–2 часа пред или најмалку 4 часа по примената на овие препарати. Ова ограничување не се однесува на антацидите од групата на H₂ рецепторни блокатори.

Храна и млечни продукти

Калциумот кој се содржи во храната нема значително влијание на апсорпцијата. Сепак, истовремената употреба на млечни продукти или пијалаци збогатени со минерали (на пр. млеко, јогурт, сок од портокал збогатен со калциум) заедно со ципрофлоксацин треба да се избегнува бидејќи апсорпцијата на ципрофлоксацинот може да биде намалена.

Пробенецид

Пробенецидот интерферира со бубрежната секреција на ципрофлоксацинот. Истовремената употреба на пробенецидот и ципрофлоксацинот ја зголемува серумската концентрација на ципрофлоксацин.

Метоклопрамид

Метоклопрамидот ја забрзува апсорпцијата на ципрофлоксацин (при орална примена) што резултира со скратување на времето на достигнување на максималната концентрација во крвната плазма. Не е забележан ефект врз биорасположливоста на ципрофлоксацинот.

Омепразол

Истовремена примена на ципрофлоксацин и лекови кои содржат омепразол резултира со мало намалување на $C_{\max}$ и AUC на ципрофлоксацинот.

Ефекти на ципрофлоксацин врз други медицински производи:

Тизанидин

Тизанидинот не смее да биде применет заедно со ципрофлоксацин (видете го делот 4.3). Во клиничка студија со здрави индивидуи се појавило зголемување на серумските концентрации на тизанидин ($C_{\max}$ зголемување: 7-кратно, опсег: 4 до 21-кратно; AUC зголемување: 10-кратно, опсег: 6 до 24-кратно) при негова истовремена употреба со ципрофлоксацин. Зголемената серумска концентрација на тизанидинот е асоцирана со потенциран хипотензивен и со седативен ефект.

Метотрексат

Реналниот тубуларен транспорт на метотрексатот може да биде инхибиран при истовремена употреба со ципрофлоксацинот, што потенцијално води до зголемено плазматско ниво на метотрексат и до зголемен ризик од токсични реакции асоцирани со метотрексат. Истовремена употреба не се препорачува (видете го делот 4.4).

Теофилин

Истовремената употреба на ципрофлоксацинот и теофилинот може да предизвика несакано зголемување на серумската концентрација на теофилинот. Ова може да доведе до несакани реакции предизвикани од теофилинот, кои ретко можат да бидат животозагрозувачки или фатални. Затоа, при истовремена употреба, треба да се следи серумската концентрација на теофилинот и, ако е неопходно, треба да се редуцира неговата доза (видете го делот 4.4).

Други ксантински деривати

При истовремена употреба на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (оксипентифилин), пријавена е зголемена серумска концентрација на овие ксантински деривати.

Фенитоин

Истовремената употреба на ципрофлоксацинот и фенитоинот може да доведе до зголемено или до намалено серумско ниво на фенитоин, поради што се препорачува мониторирање на серумското ниво на лекот.



Циклоспорин

При истовремена употреба на ципрофлоксацин и лекови кои содржат циклоспорин забележано е минливо покачување на концентрацијата на креатинин во серумот. Затоа, неопходно е често (двапати неделно) да се проверува нивото на креатинин во серумот кај овие пациенти.

Антагонисти на витаминот К

Истовремена употреба на ципрофлоксацин со антагонист на витаминот К може да го зголеми антикоагулантниот ефект на антагонистот на витаминот К. Ризикот е различен во зависност од инфекцијата, возраста и од општиот статус на пациентот, така што тешко е да се утврди придонесот на флуорокинолоните во зголемувањето на INR (international normalised ratio). INR треба да се следи често за време на и кратко по ко-употребата на ципрофлоксацин со антагонист на витаминот К (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, флуиндион).

Дулоксетин

Клинички студии покажаа дека истовремена примена на дулоксетин и силни инхибитори на CYP450 1A2 изоензимот како што е флувоксаминот може да резултира со зголемување на AUC и C_{max} на дулоксетинот. Иако нема клинички податоци за можна интеракција со ципрофлоксацин, може да се очекуваат слични ефекти при истовремена примена (видете го делот 4.4).

Ропинирол

Во клиничка студија покажано е дека истовремена употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензимот CYP450 1A2, доведува до зголемување на максималната концентрација (C_{max}) и на површината под кривата (AUC) на ропинирол за 60 % и за 84 %, соодветно. Мониторирање на несаканите дејства поврзани со ропинирол и соодветно приспособување на дозата се препорачува за време на и веднаш по истовремената употреба со ципрофлоксацин (видете го делот 4.4).

Лидокаин

Кај здрави субјекти покажано е дека истовремена употреба на лекови кои содржат лидокаин и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензимот CYP450 1A2, го намалува клиренсот на интравенскиот лидокаин за 22 %. Иако терапијата со лидокаин бил адобро толериран, при истовремена примена можна е интеракција и појава на несакани ефекти асоцирани со ципрофлоксацин.

Клозапин

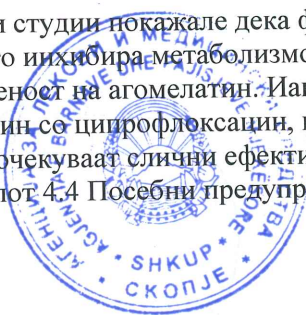
По истовремена употреба на 250 mg ципрофлоксацин и клозапин во тек на 7 дена, серумските концентрации на клозапин и N-дезметилклозапин биле зголемени за 29 % и за 31 %, соодветно. Се советува клинички надзор и соодветно приспособување на дозирањето на клозапин за време на и веднаш по истовремената употреба со ципрофлоксацин (видете го делот 4.4).

Силденафил

По орална доза од 50 mg земена истовремено со 500 mg ципрофлоксацин, C_{max} и AUC на силденафил биле зголемени приближно двојно кај здрави субјекти. Затоа, потребна е претпазливост при препишување ципрофлоксацин истовремено со силденафил, земајќи ги предвид ризиците и користа од примената.

Агомелатин

Резултатите од клинички студии покажале дека флувоксамин, како силен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимот, силно го инхибира метаболизмот на агомелатин, што резултирало со 60-кратно зголемена изложеност на агомелатин. Иако не се достапни клинички податоци за можна интеракција на агомелатин со ципрофлоксацин, кој е умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимот, може да се очекуваат слични ефекти при нивна истовремена употреба (видете „Цитохром P450“, во делот 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).



Золпидем

Истовремената употреба со ципрофлоксацин може да ја зголеми концентрацијата на золпидем во крвта, па затоа нивната истовремена употреба не се препорачува.

4.6 Бременост и доене

Бременост

Достапните податоци за употребата на ципрофлоксацин кај бремени жени не покажуваат ризик од малформации и фето/неонатална токсичност на лекот. Студиите на животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност. Кај млади и пренатални животни изложени на кинолони забележани се ефекти врз незрелата 'рскавица, затоа не може да се исклучи можноста дека лекот би можел да предизвика оштетување на зглобните 'рскавици во незрел човечки организам/фетус (видете го делот 5.3).

Како мерка на претпазливост се претпочита да се избегнува употребата ципрофлоксацин во текот на бременост.

Доење

Ципрофлоксацинот се екскретира во мајчиното млеко. Поради потенцијалниот ризик за оштетување на 'рскавиците, ципрофлоксацинот не треба да се користи за време на доењето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Ципрофлоксацинот може да влијае на реакционото време, поради невролошките ефекти кои ги поседува. Затоа, може да биде намалена способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчестите пријавени несакани дејства се гадење и дијареја.

Несаканите дејства добиени од клинички студии и постмаркетиншко следење на ципрофлоксацин (по орална, интравенска и по секвенционална терапија) се класифицирани според фреквенцијата на појавување и се наведени подолу. Анализата на фреквенцијата на појавување ги зема предвид податоците од орална и од интравенска употреба на ципрофлоксацин.

Систем Орган Класа	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Не многу чести ≥ 1/1 000 до < 1/100	Ретки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Многу ретки < 1/10 000	Непозната фреквенција (не може да се оцени од достапните податоци)
Инфекции и инфестации		Микотични суперинфекц ии			
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем		Еозинофилија	Леукопенија Анемија Неутропен- ија Леукоцитоза Тромбоцитоп енија Тромбоцитем ија	Хемолитичка анемија Агранулоцитоз а Панцитопенија (живото за- грозувачка) Депресија на коскената срцевина (живото за-	

				грозувачка)	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Алергиска реакција Алергски едем/ангио-едем	Анафи-лактична реакција Анафилактичен шок (животоза-грозувачки) (видете го делот 4.4) Реакција слична на серумска болест	
Метаболизам и нарушувања во исхраната		Намален апетит	Хипергликемија Хипогликемија (видете го делот 4.4)		Хипогликемиска кома (видете го делот 4.4)
Психијатриски и нарушувања*		Психомоторна хиперактивност/ агитираност	Конфузија и дезориентација Анксиозност Нарушувања на сонот Депресија (која потенцијално може да кулминира до суицидални мисли, суицидални обиди или до извршување суицид) (видете го делот 4.4) Халуцинации	Психотични реакции (кои потенцијално може да кулминираат до суицидални мисли, суицидални обиди или до извршување суицид) (видете го делот 4.4)	Манија Хипоманија
Нарушувања на нервниот систем*		главоболка Вртоглавица Нарушувања на сонот/спиењето Нарушен осет за вкус	Парестезија и Дизестезија Хипоестезија Тремор Конвулзивни напади (вклучувајќи status epilepticus, видете го делот 4.4) Вертиго	Мигрена Нарушена координација Нарушувања во одот Нарушувања на олфакторниот нерв Интракранијална хипертензија и pseudotumor cerebri	Периферна невропатија и полиневропатија (видете го делот 4.4)
Нарушувања на очите*			Нарушување на видот (на пр. диплопија)	Нарушена видливост на боите	
Нарушувања			Тинитус		



на увото и на лабиринтот*			Губење на слухот/ Нарушен слух		
Нарушувања на срцето **			Тахикардија		Вентрикуларна аритмија и torsades de pointes (најчесто пријавувани кај пациенти со ризик фактори за пролонги-рање на QT-интервалот) Пролонгирање на QT-интервалот видено на ЕКГ (видете ги деловите 4.4 и 4.9)
Нарушувања на крвните садови**			Вазодилатација Хипотензија Синкопа	Васкулитис	
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања			Диспнеја (вклучувајќи асматична состојба)		
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Наузеја Дијареја	Повраќање Гастроинтестинални и абдоминални болки Диспепсија Метеоризам	Колитис асоциран со антибиотици (многу ретко може да биде фатален исход) (видете го делот 4.4)	Панкреатитис	
Хепатобилијарни нарушувања		Покачување на трансаминазите Зголемен билирубин	Оштетување на црниот дроб Холестатска жолтица Хепатитис	Некроза на хепарот (која многу ретко може да прогредира до животозагрозувачка црнодробна инсуфициенција) (видете го делот 4.4).	
Нарушувања на кожата и на поткожните ткива		Исип Пруритус Уртикарија	Фотосензитивни реакции (видете го делот 4.4)	Петехии Еритема мулти-форме Еритема нодозум Stevens Johnson-ов	Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP) Реакција на лек со еозинофилија и системски

				синдром (потенцијално животозагрозув ачки) Токсична епидермална некролиза (потенцијално животозагрозув ачка)	симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускулноскел етниот систем и на сврзните тквива*		Мускулно- скелетна болка (на пр. болка во екстремитети те, болка во грбот, градна болка) Артралгија	Мијалгија Артритис Зголемен мускулен тонус и грчеви	Мускулна слабост Тендинитис Руптура на тетивите (најчесто на Ахиловата тетива) (видете го делот 4.4) Егзацербација на симптомите на мијастенија гравис (видете го делот 4.4)	
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем		Оштетување на бубрезите	Бубрежна инсуфициенц ија Хематурија Кристалурија (видете го делот 4.4) Тубулоинтерс тицијален нефритис		
Нарушувања на ендокриниот систем					Синдром на несоодветно излучување на антидиуретски хормон (SIADH)
Општи нарушувања и промени кои се појавуваат на местото на апликација*		Астенија Треска	Едем Потење (хиперхидроз а)		
Лабораториск и испитувања		Зголемување на алкалната фосфатаза во крвта	Зголемена амилаза		Зголемување на INR (International Normalised Ratio) (кај пациенти кои се на терапија со антагонисти на витамиот К)

* При употребата на кинолони и на флуорокинолони, независно од постојните фактори на ризик, пријавени се многу ретки случаи на долготрајни (траат со месеци или со години), онеспособувачки и потенцијално ирреверзибилни сериозни несакани дејства на лекот коишто



зафаќаат различни, понекогаш и повеќе, органски системи и сетилни органи, вклучувајќи тендинитис, кинење на тетивите, артралгија, болка во екстремитетите, нарушувања на одот, невропатија придружена со парестезија и невралгија, замор, психијатриски симптоми (вклучувајќи нарушувања на сонот, анксиозност, панични напади, депресија и суицидни идеи), нарушување на памтењето и на концентрацијата, како и нарушување на слухот, видот и на мирисот (видете го делот 4.4).

****Пријавени се случаи на аневризма на аорта и случаи на дисекција, понекогаш со појава на руптура како компликација (вклучувајќи и случаи со фатален исход), како и случаи со појава на на регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациентите кои примаат флуорокинолони (видете го делот 4.4).**

Педијатриска популација

Инциденцата на артропатија, спомната погоре, се однесува на податоци од студии со возрасни пациенти. Кај децата, објавена е честа појава на артропатија (видете го делот 4.4).

Пријавување на несаканите дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

При предозирање со 12 g пријавени се благи симптоми на токсичност. Акутно предозирање со 16 g има предизвикано акутна бубрежна инсуфициенција.

Симптомите на предозирање вклучуваат вртоглавица, тремор, главоболка, замор, конвулзивни напади, халуцинации, конфузија, абдоминален дискомфорт, ренално и хепатално оштетување како и кристалурија и хематурија. Пријавени се случаи на реверзибилна ренална токсичност.

Освен рутинските итни мерки, на пр. испирање на желудникот проследено со примена на медицински јаглен, се препорачува мониторирање на реналната функција, вклучувајќи и утврдување на рН на урината и ацидификација, ако е потребно, со цел да се превенира кристалурија. Пациентите треба да се одржуваат добро хидрирани. Антациди кои содржат калциум и магнезиум теоретски може да ја редуцираат апсорпцијата на ципрофлоксацин при предозирање.

Само мало количество ципрофлоксацин (< 10 %) се елиминира со хемодијализа или со перитонеална дијализа.

Во случај на предозирање треба да се примени симптоматска терапија. Поради можноста да дојде до продолжување на QT-интервалот, треба да се направи електрокардиограм (ЕКГ).



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антибиотици за системска употреба. Флуорокинолони.
АТС код: J01MA02

Механизам на дејство

Како флуорокинолон, бактерицидното дејство на ципрофлоксацинот е резултат на инхибицијата на тип II топоизомераза (ДНК гираза) и топоизомераза IV, кои се неопходни за репликација, транскрипција, обнова и рекомбинација на бактериската ДНК.

PK/PD однос (фармакокинетички/фармакодинамички однос)

Ефикасноста, главно, зависи од врската меѓу максималната серумска концентрација ($C_{\max}$) и минималната инхибиторна концентрација (MIC) на ципрофлоксацинот за одредна патогена бактерија и од односот меѓу површината под кривата (AUC) и MIC.

Механизам на резистентност

In vitro резистентноста кон ципрофлоксацин може да се здобие преку скалест процес со мутации на таргетните места во ДНК гиразата и во топоизомеразата IV. Степенот на вкрстената резистенција меѓу ципрофлоксацинот и другите флуорокинолони е варијабилен. Единечните мутации може да не резултираат со клиничка резистентност, но мултиплите мутации, генерално, резултираат со клиничка резистентност кон многу или кон сите активни супстанции во класата.

Непропустливоста и/или активните механизми на ефлукс пумпата за резистенција може да имаат варијабилен ефект на чувствителноста кон флуорокинолоните, што зависи од физичко-хемиските својства на различните активни супстанции во класата и од афинитетот на транспортните системи за секоја од активните супстанции. Обично, во клиничките изолати се забележани сите *in vitro* механизми на резистенција. Механизмите на резистенција кои ги инактивираат другите антибиотици, како бариери на пропустливост (често кај *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизмите, може да влијаат на чувствителноста кон ципрофлоксацин. Пријавена е резистенција посредувана од плазмиди, кодирана од *qnr*-гените.

Спектар на антибактериско дејство

Гранични вредности кои ги разделуваат чувствителните видови од оние со умерена чувствителност, како и оние со умерена чувствителност од резистентните видови:

EUCAST Препораки

Микроорганизми	Чувствителност	Резистентност
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Гранични вредности кои не се специфични за одреден вид микроорганизми*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

¹ *Staphylococcus* spp. – граничните вредности за ципрофлоксацинот се однесуваат на терапија со високи дози.

* Граничните вредности кои не се специфични за одреден вид микроорганизми, главно, се одредени врз база на РК/PD податоците и се независни од дистрибуциите на МИС за специфичните видови. Тие можат да се користат само за видови за кои не е дадена специфична вредност за видот, а не за оние видови каде тестирањето за чувствителност не се препорачува.

Преваленцата на стекнатата резистенција за определени видови може географски и временски да варира и пожелна е информација за резистенцијата на локално ниво, особено при лекување тешки инфекции. Доколку е неопходно, треба да се бара експертско мислење кога локалната преваленца на резистенцијата е таква што ефикасноста на лекот е дискутабилна, барем кај некои типови инфекции.

Групирање на релевантните видови според чувствителноста кон ципрофлоксацин (за *Streptococcus* видете го делот 4.4).

Особено чувствителни видови
<u>Аеробни грам-позитивни микроорганизми:</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Аеробни грам-негативни микроорганизми:</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>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 стекнатата резистенција може да претставува проблем
<u>Аеробни грам-позитивни микроорганизми:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми:</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
Природно резистентни организми
<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 наведените погоре
<u>Други микроорганизми:</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Демонстрирана е клиничка ефикасност кај чувствителни изолати при одобрени клинички индикации. + Степен на резистенција $\geq 50\%$ во една или во повеќе земји на ЕУ. (\$): Природна умерена чувствителност при отсуство на стекнат механизам на резистенција. (1): Направени се студии на експериментални животни при инфекција со инхалација на спори на <i>Bacillus anthracis</i>; овие студии покажуваат дека со започнувањето на антибиотската терапија кратко време по експозицијата се избегнува појавата на болест доколку терапијата води кон намалување на бројот на спорите во организмот под инфективната доза. Препорачаната употреба кај луѓе примарно се базира на <i>in vitro</i> чувствителноста и на податоци добиени од експерименти со животни, како и на ограничен број податоци од луѓе. Кај возрасни, двомесечна терапија со перорален ципрофлоксацин даден во доза 500 mg двапати дневно, се смета дека е ефикасна за превенција на антракс кај луѓе. Докторот кој го спроведува лекувањето треба да се консултира со националните и/или со интернационалните консензусни документи за терапијата на антракс. (2): Метицилин-резистентниот <i>S. aureus</i> многу често покажува корезистентност кон флуорокинолоните. Степенот на резистенција кон метицилинот е околу 20 % до 50 % кај сите видови стафилококи и обично е повисок кај нозокомијалните изолати.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По перорална употреба на единечна доза од 250 mg, 500 mg и од 750 mg ципрофлоксацин таблети, ципрофлоксацинот се апсорбира брзо и екстензивно, главно, во тенкото црево, достигнувајќи максимална серумска концентрација по 1 – 2 часа. Единечни дози од 100 до 750 mg доведуваат до дозно зависна максимална серумска концентрација (C_{max}) помеѓу 0,56 и 3,7 mg/l. Серумската концентрација се зголемува пропорционално со покачување на дозата до 1 000 mg.



Апсолутната биорасположливост приближно изнесува 70 – 80%.

Доза од 500 mg, применета перорално на секои 12 часа, доведува до постигнување површина под кривата на серумската концентрација-време (AUC) еквивалентна на онаа која се постигнува со интравенска инфузија на 400 mg ципрофлоксацин применет за 60 минути на секои 12 часа.

Дистрибуција

Врзувањето на ципрофлоксацинот за протеините е слабо (20 – 30 %). Ципрофлоксацинот е присутен во плазмата, главно, во нејонизирана форма и има голем постојан волумен на дистрибуција од 2 до 3 l/kg телесна тежина. Ципрофлоксацинот достигнува висока концентрација во различни ткива како што се белите дробови (епителијална течност, алвеоларни макрофаги, биоптично ткиво), синусите, инфламираните лезии и урогениталниот тракт (урина, простата, ендометриум), каде што се достигнува концентрација која ја надминува плазматската концентрација.

Биотрансформација

Пријавени се ниски концентрации на четири метаболити кои се идентификувани како: десетиленипрофлоксацин (M 1), сулфоципрофлоксацин (M 2), оксоципрофлоксацин (M 3) и формилципрофлоксацин (M 4). Метаболитите покажуваат *in vitro* антимикуробна активност, но во понизок степен отколку основниот лек.

Ципрофлоксацинот е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изоензимите.

Елиминација

Ципрофлоксацинот, главно, се екскретира непроменет преку урината и во помал степен преку фекалиите. Серумскиот полуживот на елиминација кај индивидуи со нормална ренална функција изнесува приближно 4 – 7 часа.

Екскреција на ципрофлоксацин (% од дозата)		
	Перорална употреба	
	Урина	Фецес
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (M1 – M4)	11,3	7,5

Бубрежниот клиренс е меѓу 180 – 300 ml/kg/h, а вкупниот клиренс од организмот е меѓу 480 – 600 ml/kg/h. Ципрофлоксацинот подлежи како на гломеруларна филтрација така и на тубуларна секреција. Тешко нарушената бубрежна функција доведува до зголемување на полуживотот на ципрофлоксацинот до 12 часа.

Нереналниот клиренс на ципрофлоксацинот, главно, се должи на активната транс-интестинална секреција и на метаболизмот. 1 % од дозата се екскретира преку жолчните патишта.

Ципрофлоксацинот е присутен во жолчката во висока концентрација.

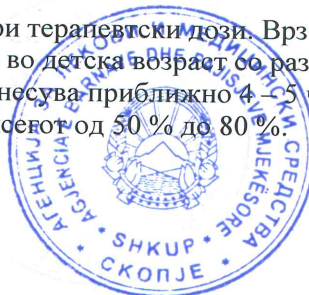
Педијатриски пациенти

Фармакокинетичките податоци кај деца се ограничени.

Во студија со деца, утврдено е дека C_{max} и AUC не зависат од возраста (за деца над едногодишна возраст). Не е забележано значително покачување на C_{max} и на AUC при повеќекратно дозирање (10 mg/kg трипати дневно).

Кај 10 деца со тешка сепса C_{max} изнесувала 6,1 mg/l (опсег 4,6 – 8,3 mg/l) по едночасовна интравенска инфузија на 10 mg/kg кај деца под едногодишна возраст споредено со 7,2 mg/l (опсег 4,7 – 11,8 mg/l) кај деца меѓу едногодишна и 5-годишна возраст. Вредноста на површината под кривата (AUC) за соодветните возрасни групи изнесува 17,4 mg*h/l (опсег 11,8 – 32,0 mg*h/l) и 16,5 mg*h/l (опсег 11,0 – 23,8 mg*h/l).

Овие вредности се во опсег кој е објавен за возрасни при терапевтски дози. Врз основа на популациската фармакокинетичка анализа на пациенти во детска возраст со различни инфекции, предвидениот среден полуживот кај деца изнесува приближно 4 – 5 часа и биорасположливоста на пероралната суспензија е во опсегот од 50 % до 80 %.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничките податоци не покажуваат опасност за луѓето, врз основа на спроведените конвенционални испитувања на токсичноста на единечна доза, токсичноста при повторување на дозата, карциногеноста или репродуктивната токсичност. Како и голем број други кинолони, ципрофлоксацинот е фототоксичен за животни при клинички релевантни експозициони нивоа. Податоците за фотомутагеноста/фотокарциногеноста покажуваат слаб фотомутаген или фотокарциноген ефект на ципрофлоксацинот *in vitro* и во експерименти со животни. Овој ефект е компарабилен на ефектот на други инхибитори на гиразата.

Зглобна толерантност

Како што е објавено и за другите инхибитори на гиразата, ципрофлоксацинот предизвикува оштетување на големите носечки зглобови кај незрели животни. Степенот на оштетување на 'рскавицата зависи од возраста, видот и од дозата; оштетувањето може да се редуцира со намалување на тежината. При испитувања кај возрасни животни (стаорец, куче) не биле откриени докази за зглобни лезии. При испитување кај млади кучиња, ципрофлоксацинот предизвикал тешки промени на зглобовите при терапевтски дози по двоседмична терапија, кои сè уште биле присутни и по 5 месеци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро

Пченкарен скроб
Микрокристална целулоза
Магнезиум стеарат
Кросповидон
Безводен колоидален силициум диоксид
Желатин

Филм-обвивка

Хипромелоза
Макрогол 4 000
Титан диоксид (Е 171)

6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

6.3 Рок на траење

Три (3) години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Природа и сорджина на пакувањето

Таблетите се спакувани во блистер (Al/PVC/PVDC); секој блистер содржи 10 таблети.
Кутијата содржи 10 таблети (1 блистер) и упатство за корисникот

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали



Посебни мерки на претпазливост не се потребни.
Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат согласно со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски бр. 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 310 40 00
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Април 2025 г.



