

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

CITERAL®/ЦИТЕРАЛ® 100 mg/10 ml концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една ампула (10 ml) содржи 100 mg ципрофлоксацин.

За целосната листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Цитерал 100 mg/10 ml концентрат за раствор за инфузија е бистар безбоен до бледојолт раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Концентратот за раствор за инфузија Цитерал е индициран 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 правилна 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:
 - Акутен пиелонефритис.



- Компликуван пиелонефритис.
- Бактериски простатитис.
- Инфекции на гениталниот тракт:
 - Епидидимоорхитис, 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.
- Малиген отитис екстерна.
- Инфекции на коските и на зглобовите.
- Инхалационен антракс (постекспозициона профилакса и терапија).

Ципрофлоксацин може да се користи за лекување 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.
- Компликувани инфекции на уринарниот тракт и акутен пиелонефритис.
- Инхалационен антракс (постекспозициона профилакса и терапија).

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

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

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

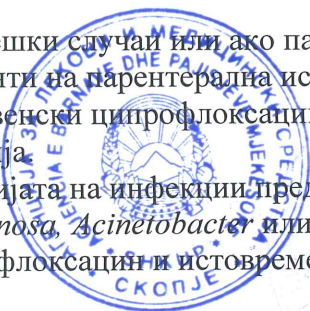
Дозирањето е во зависност од индикацијата, тежината и местото на инфекцијата, чувствителноста на причинителот, реналната функција на пациентот и од телесната тежина на децата и на адолесцентите.

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

По започнувањето на терапијата со интравенска апликација на лекот, терапијата треба да биде заменета со перорална терапија, со таблети или со суспензија, доколку тоа е клинички индицирано, според процената на докторот. Интравенската терапија треба да биде заменета со орална што е можно поскоро.

При тешки случаи или ако пациентите не се во состојба да земаат таблети (на пр. пациенти на парентерална исхрана) се препорачува терапијата да се започне со интравенски ципрофлоксацин, сè додека не се овозможи преминување на орална терапија.

Терапијата на инфекции предизвикани од одредени бактерии (на пр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*) може да бара поголеми дози ципрофлоксацин и истовремена употреба 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 истовремена употреба со други соодветни антибактериски лекови, во зависност од причинителот.

Возрасни

Индикации		Дневна доза во mg	Вкупно траење на терапијата (вклучувајќи го и преминувањето на перорална терапија, што е можно поскоро)
Инфекции на долните респираторни патишта		Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	7 – 14 дена
Инфекции на горните респираторни патишта	Акутна егзацербација на хроничен синуситис	Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	7 – 14 дена
	Хроничен супуративен отитис медија	Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	7 – 14 дена
	Малиген отитис екстерна	400 mg трипати дневно	Од 28 дена до 3 месеци
Инфекции на уринарниот тракт (видете го делот 4.4)	Акутен и компликуван пиелонефритис	Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	7 – 21 ден, може да се продолжи и подолго од 21 ден при некои специфични околности (како апсцеси)
	Бактериски простатитис	Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	2 – 4 седмици (акутен)
Генитални инфекции	Епидидимоорхитис и инфекции на малата карлица вклучувајќи случаи предизвикани од осетлива <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	Најмалку 14 дена
Инфекции на гастро-интестиналниот тракт и интраабдоминални инфекции	Дијареја предизвикана од патогени бактерии, вклучувајќи <i>Shigella spp.</i> , освен <i>Shigella</i>	400 mg двапати дневно	1 ден



	<i>dysenteriae</i> тип 1, и емпириска терапија на тешка дијареја при патување		
	Дијареја предизвикана од <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	400 mg двапати дневно	5 дена
	Дијареја предизвикана од <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg двапати дневно	3 дена
	Тифоидна треска	400 mg двапати дневно	7 дена
	Интраабдоминални и инфекции предизвикани од грам-негативни бактерии	Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	5 – 14 дена
Инфекции на кожата и на меките ткива		Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	7 – 14 дена
Инфекција на коските и на зглобовите предизвикана од грам-негативни бактерии		Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати 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, во согласност со официјалните препораки.		Од 400 mg двапати дневно до 400 mg трипати дневно	Терапијата треба да продолжи за време на целиот период на неутропенијата.
Инхалационен антракс, постекспозициска профилакса и терапија на пациенти кај кои е потребна парентерална терапија. Апликацијата на лекот треба да почне што поскоро, по суспектна или потврдена изложеност.		400 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 го и преминувањето на перорална терапија, што е можно поскоро)
Цистична фиброза	10 mg/kg телесна тежина трипати дневно, со максимална единечна доза од 400 mg	10 – 14 дена
Компликувани	Од 6 mg/kg телесна	

инфекции на уринарните патишта и акутен пиелонефритис	тежина 3 пати дневно до 10 mg/kg телесна тежина 3 пати дневно, со максимална единечна доза од 400 mg	10 – 21 ден
Инхалационен антракс, постекспозициска терапија на пациенти кај кои е потребна парентерална терапија. Апликацијата на лекот треба да почне што поскоро, по сомневање или потврда за изложеност	Од 10 mg/kg телесна тежина двапати дневно до 15 mg/kg телесна тежина двапати дневно, со максимална единечна доза од 400 mg	60 дена по утврдување на изложеност на <i>Bacillus anthracis</i>
Други тешки инфекции	10 mg/kg телесна тежина трипати дневно, со максимална единечна доза од 400 mg	Во зависност од видот на инфекцијата.

Постари пациенти

Постарите пациенти треба да добиваат доза во согласност со тежината на инфекцијата и со клиренсот на креатинин на пациентот.

Пациенти со нарушена функција на бубрезите и на црниот дроб

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

Клиренс на креатинин [ml/min/1,73 m ²]	Серумски креатинин [μmol/l]	Интравенска доза [mg]
> 60	< 124	Види вообичаено дозирање
30 – 60	124 до 168	200 – 400 mg на секои 12 часа
< 30	> 169	200 – 400 mg на секои 24 часа
Пациенти на хемодијализа	> 169	200 – 400 mg на секои 24 часа (по дијализата)
Пациенти на перитонеална дијализа	> 169	200 – 400 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

Растворот за инфузија Цитерал треба да се прегледа пред употреба. Не смее да се користи доколку е заматен.

Треба да се дава во вид на интравенска инфузија.



Пред употреба Цитерал концентратот за раствор за инфузија потребно е да се раствори со инфузиски раствори (0,9 % раствор на NaCl или 5 % раствор на гликоза).

Траењето на инфузијата кај деца е 60 минути.

Кај возрасни траењето на инфузијата е 60 минути кога се дава доза од 400 mg и 30 минути кога се дава доза од 200 mg. Бавната инфузија во голема вена ќе ги намали непријатноста за пациентот и ризикот од венска иритација.

По растворањето инфузијата веднаш треба да се употреби.

Лекот не треба да се меша со други лекови кои се хемиски или физички нестабилни на рН од 3,5 до 4,2.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција, на други кинолони или на која било помошна супстанција на лекот (наведени во делот 6.1).
- Истовремена примена на ципрофлоксацин со тизанидин (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Употребата на ципрофлоксацин треба да се избегнува кај пациентите што 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 процена на соодносот ризик – бенефит (видете го делот 4.3).

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

Монотерапијата со ципрофлоксацин не е соодветна за терапија на тешки инфекции и за инфекции кои може да бидат предизвикани од грам-позитивни или од анаеробни бактерии. При таквите инфекции ципрофлоксацинот треба 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 недоволната ефикасност.

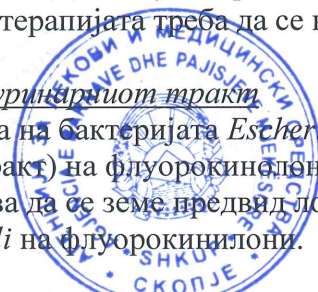
Инфекции на гениталниот тракт

Епидидимоорхитисот и инфекциите на малата карлица може да бидат предизвикани од *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на флуорокинолон.

За терапија на епидидимоорхитис и на инфекции на малата карлица емпириски ципрофлоксацинот треба да се земе предвид во комбинација со друг соодветен антибактериски лек, освен ако не е исклучена *Neisseria gonorrhoeae* – резистентна на ципрофлоксацин. 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 земјите од Европската унија. Се препорачува да се земе предвид локалната преваленција на резистентноста на *Escherichia coli* на флуорокинолони.



Интраабдоминални инфекции

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

Дијареја при патување

При изборот на ципрофлоксацин треба да се земе предвид резистентноста на соодветните бактерии на ципрофлоксацин 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. Докторите 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 биде иницирана само од доктори кои имаат искуство во лекувањето цистична фиброза и/или 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 = од 1 до 17 години) покажале инциденца на артропатијата предизвикана од лекови (забележана преку клиничките знаци и симптоми поврзани со зглобовите) од 7,2 % и 4,6 % до 42. 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 меѓу групите. Терапијата треба да започне само по внимателна процена на односот корист/ризик, поради можноста за 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 деца меѓу 1-годишна 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 ципрофлоксацинот кај специфични тешки инфекции, различни од гореспоменатите, не е оценета со клинички испитувања и клиничкото искуство е ограничено. Затоа е неопходна претпазливост кога се третираат пациенти со тие инфекции.

Хиперсензитивност

Хиперсензитивност и алергиски реакции, вклучувајќи анафилакса и анафилактоидни 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 треба да се примени соодветна медицинска терапија.

Долготрајни, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекот

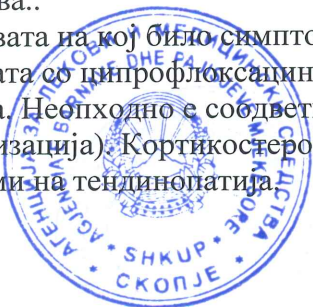
Кај пациентите кои примаат кинолони и флуорокинолони, независно од возраста и од постојните ризик-фактори, забележани се многу ретки случаи на пролонгирани (траат со месеци или со години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни несакани реакции коишто зафаќаат различни системи, понекогаш и повеќе органски системи (нарушувања на мускулноскелетниот 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 флуорокинолони, а пријавено е дека може да се појави и неколку месеци после завршетокот на терапијата. Ризикот од тендинитис и од руптура на тетивите е поголемен кај постарите пациенти, кај пациентите со бубрежно нарушување, кај пациенти со трансплантирани органи или кај пациенти кои истовремено примаат кортикостероиди. Според ова, истовремената употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.

Со појавата на кој било симптом на тендинитис (на пр. болен 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 терапевски 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 Такајашин артритис или артритис 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 дисекција, како и ризикот 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 прекумерно 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 и 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 посветуваат 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 потенцијално иреверзибилна состојба (видете го делот 4.8).

Психијатриски реакции

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

Срцеви нарушувања

Неопходна е претпазливост при примена на флуорокинолоните 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);
- некorigиран електролитен дисбаланс (хипокалемија, хипомагнезијемија);
- болести на срцето (на пр. срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, брадикардија).

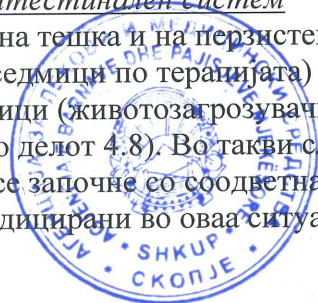
Посензитивни кон лекови кои доведуваат до пролонгирање на QTc-интервалот може да бидат повозрасните пациенти и жените. Затоа, потребна е претпазливост при примена на флуорокинолоните, вклучувајќи го ципрофлоксацинот, кај овие пациенти (видете го делот 4.2 „Постари пациенти“ и деловите 4.5, 4.8, 4.9).

Дисгликемија

Како и со другите кинолони, пријавени се случаи на нарушување на гликозата во крв, 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 на перзистентна дијареја во текот или по терапијата (вклучувајќи и неколку седмици по терапијата) може да укаже на колитис поврзан со примената на антибиотици (животозагрозувачки, со можен фатален исход), кој бара итна терапија (видете го делот 4.8). Во такви случаи ципрофлоксацинот треба веднаш да се прекине и треба 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 бидат 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 настанувањето на несаканите 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 на симптом на црнодробно нарушување (на пр. анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен абдомен), терапијата треба да се прекине.

Дефицит на гликоза-6-фосфатна дехидрогеназа

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

Резистенција

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

Цитохром P450

Ципрофлоксацинот го инхибира ензимот CYP1A2 и поради тоа може да предизвика зголемена серумска концентрација на истовремено аплицираните лекови кои се метаболизираат од овој ензим (на пр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Истовремената апликација на ципрофлоксацин со тизанидин 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 активноста на ципрофлоксацин против *Mycobacterium tuberculosis* може да доведе до лажно негативни бактериолошки резултати кај примероци земени од пациенти кои во моментот земаат ципрофлоксацин.



Реакција на местото на инјектирање

Пријавени се локални реакции на местото на апликација при интравенска примена на ципрофлоксацинот. Овие реакции се почести доколку времето на инфузија е 30 минути или помалку. Може да се манифестираат како локални кожни реакции кои брзо се повлекуваат, по завршувањето на инфузијата. Повторната интравенска апликација не е контраиндицирана, освен ако реакцијата се појави повторно или ако се влоши.

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).

Пробенецид

Пробенецидот интерферира со бубрежната секреција на ципрофлоксацинот. Коапликацијата на пробенецид и ципрофлоксацин ја покачува серумската концентрација на ципрофлоксацинот.

Ефекти на ципрофлоксацин врз други медицински производи:

Тизанидин

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

Метотрексат

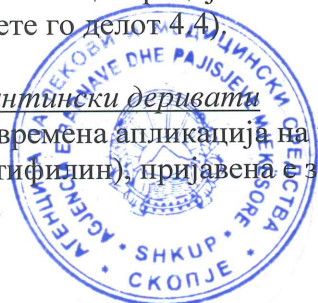
Реналниот тубуларен транспорт на метотрексатот може да биде инхибиран при истовремена апликација со ципрофлоксацин, што потенцијално води до зголемено плазматско ниво на метотрексатот и зголемен ризик од токсични реакции поврзани со метотрексат. Истовремена употреба не се препорачува (видете го делот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

Теофилин

Истовремената апликација на ципрофлоксацин и теофилин 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 коапликација треба да се следи серумската концентрација на теофилинот и ако е неопходно да се редуцира неговата доза (видете го делот 4.4).

Други ксантински деривати

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



Фенитоин

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

Циклоспорин

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

Антагонисти на витаминот К

Истовремената апликација на ципрофлоксацин и антагонист на витаминот К може да го зголеми антикоагулантниот ефект на антагонистот на витаминот К. Постојат многу пријави за зголемување на антикоагулантната активност на оралните антикоагуланси кај пациенти лекувани со антибактериски средства, вклучувајќи ги и флуорокинолоните. 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 коапликацијата и кратко по коапликацијата на ципрофлоксацинот со антагонистот на витаминот К (варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, флуиндион).

Дулоксетин

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

Ропинирол

Во клиничка студија покажано е дека истовремената 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 84 %, соодветно. Мониторирање на несаканите дејства поврзани со ропинирол и соодветно приспособување на дозата се препорачува за време на коапликацијата и веднаш по коапликацијата со ципрофлоксацин (видете го делот 4.4).

Лидокаин

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

Клозапин

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



Силденафил

По орална доза од 50 mg аплицирана истовремено со 500 mg ципрофлоксацин, $C_{\max}$ и AUC на силденафилот биле зголемени приближно двојно кај здрави субјекти. Затоа, потребна е претпазливост при препишување на ципрофлоксацинот 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 доење

Бременост

Достапните податоци за примената на ципрофлоксацин кај бремени жени не покажуваат ризик од малформации и од 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 препорачува да се избегнува употребата на ципрофлоксацин во текот на бременоста.

Лактација

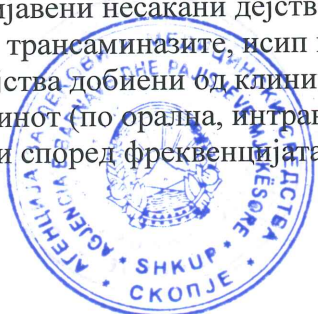
Ципрофлоксацинот се екскретира во мајчиното млеко. Поради потенцијалниот ризик од оштетување на 'рскавиците, ципрофлоксацинот не треба да се користи за време на доењето.

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 и за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчестите пријавени несакани дејства се гадење, дијареја, повраќање, транзиторно покачување на трансаминазите, нсип и реакции на местото на апликација. Несаканите дејства добиени од клинички студии и постмаркетиншко следење на ципрофлоксацинот (по орална, интравенска и 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 апликација на ципрофлоксацинот.

Систем Орган Класа	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Не многу чести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Ретки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Многу ретки $< 1/10\ 000$	Непозната фреквенција (не може да се оцени од достапните податоци)
Инфекции и инфестации		Микотични суперинфекции			
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем		Еозинофилија	Леукопенија Анемија Неутропенија Леукоцитоза Тромбоцитоп енија Тромбоцитем ија	Хемолитичка анемија Агранулоцитоза Панцитопенија (животозагрозува чка) Депресија на коскената срцевина (животозагрозува чка)	
Нарушувања на имунолошки от систем			Алергиска реакција Алергиски едем/ангиоеде м	Анафилактична реакција Анафилактичен шок (животозагрозува чки) (видете го делот 4.4) Реакција слична на серумска болест	
Метаболизам и нарушувања во исхраната		Намален апетит	Хипергликем ија Хипогликемиј а (видете го делот 4.4)		Хипогликеми ска кома (видете го делот 4.4)
Психијатрис ки нарушувања *		Психомоторна хиперактивнос т/агитираност	Конфузија и дезориентациј а Анксиозност Нарушувања на сонот Депресија (која потенцијално може да кулминира до самоубиствен и идеи/мисли, самоубиствен	Психотични реакции (кои потенцијално може да кулмини раат до самоубиствени идеи/мисли, самоубиствени обиди или извршување самоубиство (видете го делот 4.4)	Манија Хипоманија

			и обиди или извршување самоубиство) (видете го делот 4.4) Халуцинации		
Нарушувања на нервниот систем*		Главоболка Вртоглавица Нарушувања на сонот/спиенето 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 на увото и на лавиринтот*			Тинитус Губење на слухот/ Нарушен слух		
Нарушувања на срцето**			Тахикардија		Вентрикуларна аритмија и torsades de pointes (најчесто пријавувани кај пациенти со ризик фактори за пролонгирање на QT интервалот) Пролонгирање на QT-интервалот видено на ЕКГ (видете го делот 4.4 и делот 4.9)
Нарушувања на крвните садови**			Вазодилатација Хипотензија Синкопа	Васкулитис	
Респираторни, градни и			Диспнеја (вклучувајќи		



медијастинални нарушувања			асматична состојба)		
Нарушувања на гастроинтест и-налниот систем	Наузеја Дијареја	Повраќање Гастроинтести нални и абдоминални болки Диспепсија Метеоризам	Колитис поврзан со антибиотици, (многу ретко можен е фатален исход) (видете го делот 4.4)	Панкреатитис	
Хепатобилиј ар-ни нарушувања		Покачување на трансаминазите Зголемен билирубин	Оштетување на црниот дроб Холестатска жолтица Хепатитис	Некроза на хепарот (која многу ретко може да прогредира до животозагрозувач -ка црнодробна инсуфициенција) (видете го делот 4.4).	
Нарушувања на кожата и на поткожните ткива		Исип Пруритус Уртикарија	Фотосензитив ни реакции (видете го делот 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Стивенс- Джонсонов синдром (потенцијално животозагрозувач ки) Токсична епидермална некролиза (потенцијално животозагрозувач ка)	Акутна генерализира на егзантематозн а пустулоза (AGEP) Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускулно- скелетниот систем и на сврзните ткива*		Мускулноскеле тна болка (на пр. болка во екстремитетите , болка во грбот, градна болка) Артралгија	Мијалгија Артритис Зголемен мускулен тонус и грчеви	Мускулна слабост Тендинитис Руптура на тетивите (најчесто на Ахиловата тетива) Егзацербација на симптомите на мијастенија гравис (видете го делот 4.4)	
Нарушувања на бубрезите и на		Оштетување на бубрезите	Бубрежна инсуфициен ција		

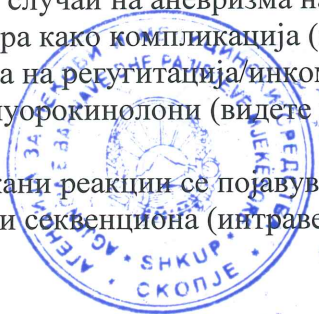


уринарниот систем			Хематурија Кристалурија (видете го делот 4.4) Тубулоинтерстицијален нефритис		
Општи нарушувања и промени кои се јавуваат на местото на апликација*	Реакции на местото на аплицирање (при интравенска примена)	Астенија Треска	Едем Потење (хиперхидроза)		
Нарушувања на ендокриниот систем					Синдром на несоодветно излучување на антидиуретски хормон (SIADH)
Лабораториски испитувања		Зголемување на алкалната фосфатаза во крвта	Зголемена амилаза		Зголемување на INR (International Normalised Ratio) (кај пациенти кои се на терапија со антагонисти на витаминот 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 иреверзибилни 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 регургитација/инкомпетенција на срцевите валвули кај пациентите кои примаат флуорокинолони (видете го делот 4.4).

Следните несакани реакции се појавуваат почесто кај подгрупата пациенти кои примаат интравенска или секвенциона (интравенска следена од перорална) терапија:



Чести	повраќање, транзитрно покачување на трансаминазите, исип.
Не многу чести	тромбоцитопенија, тромбоцитемија, конфузија и дезориентација, халуцинации, парестезија и дизестезија, конвулзивни напади, вертиго, нарушувања на видот, губење на слухот, тахикардија, вазодилатација, хипотензија, транзитрно хепатално оштетување, холестатска жолтица, ренална инсуфициенција, едем.
Ретки	панцитопенија, депресија на коскената срцевина, анафилактичен шок, психотични реакции, мигрена, оштетувања на олфакторниот нерв, оштетување на слухот, васкулитис, панкреатитис, некроза на црниот дроб, петехии, руптура на тетивите.

Педијатриска популација

Инциденцата на артропатија, спомната погоре, се однесува на податоци од студии со возрастни пациенти. Кај децата објавена е честа појава на артропатија.

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 предизвикува 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. Антацидите кои содржат калциум и магнезиум теоретски може да ја редуцираат апсорпцијата на ципрофлоксацинот 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 топоизомеразата (ДНК гираза) и топоизомеразата IV, кои се неопходни за репликацијата, транскрипцијата, обновата и рекомбинацијата 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 одредена патогена бактерија и од односот меѓу површината под кривата (AUC) и MIC.

Механизам на резистентност

In-vitro резистентност кон ципрофлоксацин може да се добие преку скалест процес со мутации на таргетните места во ДНК-гирозата и во топоизомеразата IV. Степенот на вкрстената резистенција меѓу ципрофлоксацинот и другите флуорокинолони е варијабилан. 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 варијабилан 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 *gnt*-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 големи дози.

* Граничните вредности кои не се специфични за одреден вид микроорганизми, главно, се одредени врз база на PK/PD податоците и се независни од дистрибуциите на MIC 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 кај коишто тестирањето за чувствителност не се препорачува.

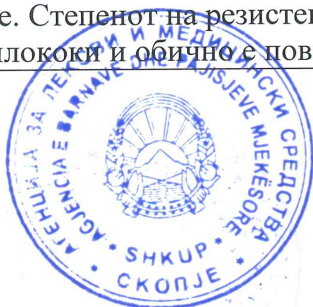
Преваленцата на стекнатата резистенција за определени видови може географски и временски да варира и пожелна е информација за резистенцијата на локално ниво, особено при третирање тешки инфекции. Доколку е неопходно, треба да се бара експертско мислење, кога локалната преваленца на резистенцијата е таква 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 податоците добиени од експерименти со животни, како и на ограничениот број податоци од луѓе. Кај возрасни, двомесечната 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 – 50 % кај сите видови стафилококи и обично е повисок кај нозокомијалните изолати.



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По интравенска инфузија на ципрофлоксацин, средната максимална концентрација се постигнува на крајот на инфузијата. Ципрофлоксацинот внесен интравенски во доза до 400 mg покажува линеарна фармакокинетика.

Споредбата на фармакокинетичките параметри за дозирање двапати дневно и трипати дневно не покажува докази за акумулација на ципрофлоксацинот и на неговите метаболити.

Интравенска 60-минутна инфузија на 200 mg или перорална апликација на 250 mg ципрофлоксацин, давани на секои 12 часа во двата случаја, продуцираат еквивалентна површина под серумската концентрација – време крива (AUC).

Интравенска 60-минутна инфузија на 400 mg ципрофлоксацин на секои 12 часа е биоеквивалентна со 500 mg перорална доза на секои 12 часа во однос на AUC.

Интравенска апликација на 400 mg за 60 минути резултира со максимална серумска концентрација (C_{max}) слична на онаа која се опсервира кај 750 mg перорална доза.

Интравенска 60-минутна инфузија на 400 mg ципрофлоксацин на секои 8 часа е еквивалентна во однос на AUC со пероралната доза од 750 mg применета 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 (М 1), сулфоципрофлоксацин (М 2), оксоципрофлоксацин (М 3) и формилципрофлоксацин (М 4). Метаболитите покажуваат *in-vitro* антимикробна активност, но во понизок степен отколку основниот лек.

Ципрофлоксацинот е умерен инхибитор на изоензимите CYP 450 1A2.

Елиминација

Ципрофлоксацинот главно се екскретира непроменет преку урината и во помал степен преку фекалиите.

Екскреција на ципрофлоксацин (% од дозата)		
	Интравенска апликација	
	Урина	Фецес
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболити (М1 – М4)	9,5	2,6

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



Нереналниот клиренс на ципрофлоксацинот главно се должи на активната трансинтестинална секреција и метаболизам. 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 1-годишна и 5-годишна возраст. Вредноста на површината под кривата (AUC) за соодветните возрастни 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 возрастни 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 другите 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 возрастни 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

Млечна киселина

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

Според литературни податоци, ципрофлоксацин растворот за инфузија е инкомпатибилен со раствори за инфузија (на пр. раствори на пеницилин, хепарин) кои



се хемиски или физички нестабилни на рН од 3,5 до 4,2. Доколку компатибилноста не е докажана, инфузијата треба секогаш да се аплицира одвоено.

6.3 Рок на траење

3 (три) години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува во оригиналното пакување, заштитено од светлина.
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Растворот е спакуван во безбојни стаклени ампули од 10 ml, хидролитичка група I. Ампулите имаат син идентификациски прстен. Ампулите се спакувани во пластична (PVC) влошка; секоја влошка содржи пет (5) ампули. Кутијата содржи 5 ампули (1 пластична влошка) и упатство за пациентот.

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

Пред употреба Цитерал концентратот за раствор за инфузија потребно е да се раствори со инфузиски раствори (0,9 % раствор на NaCl или 5 % раствор на гликоза). По растворањето инфузијата треба веднаш да се употреби.

Лекот не треба да се меша со други лекови кои се хемиски или физички нестабилни на рН од 3,5 до 4,2.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат согласно со законските 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. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2025 г.



