

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

RECIPROKS / РЕЦИПРОКС 250 mg, филм-обложени таблети
RECIPROKS / РЕЦИПРОКС 500 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 250 mg ципрофлоксацин (во форма на ципрофлоксацин хидрохлорид монохидрат), помошни супстанции.
1 филм-обложена таблета содржи 500 mg ципрофлоксацин (во форма на ципрофлоксацин хидрохлорид монохидрат), помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Ципрофлоксацин 250 mg и 500 mg филм-обложени таблети се индицирани за терапија на следните инфекции (видете дел 4.4 и 5.1). Пред почетокот на терапијата неопходно е да се обрне внимание на достапните информации за резистентност на ципрофлоксацинот.

Да се земат во предвид официјалните препораки за правилната употреба на антибактериските лекови.

Возрасни

• Инфекции на долните респираторни патишта, предизвикани од грам-негативни бактерии:

- егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест. Во третман на егзацербација на хронична опструктивна белодробна болест, ципрофлоксацин треба да се применува само ~~кога се смета~~ за несоодветно да се применуваат други антибактериски лекови кои вообичаено се препорачуваат за третман на овие инфекции.
- бронхопулмонални инфекции при цистична фиброза или бронхиектази.
- пневмонија.

• Хроничен супуративен отитис медија.

• Акутна егзацербација на хроничен синусит, особено ако е предизвикана од грам-негативни бактерии.

• Инфекции на уринарниот тракт:



- некомплицирани акутен циститис. Во третман на некомплицирани акутен циститис, ципрофлоксацин треба да се применува само кога се смета за несоодветно да се применуваат други антибактериски лекови кои вообичаено се препорачуваат за третман на овие инфекции.
 - акутен пиелонефритис.
 - комплицирани инфекции на уринарниот тракт.
 - бактериски простатитис.
 - Инфекции на генитален тракт:
 - гонококен уретритис и цервицитис предизвикани од осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*.
 - епидидимо-орхит, вклучувајќи ги и случаите предизвикани од осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*.
 - инфекции на малата карлица, вклучувајќи ги и случаите предизвикани од осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*.
 - Инфекции на гастроинтестиналниот тракт (на пр. дијареја при патување).
 - Интраабдоминални инфекции.
 - Инфекции на кожата и меките ткива, предизвикани од грам-негативни бактерии.
 - Малигнен отитис екстерна.
 - Инфекции на коските и зглобовите.
 - Профилакса на инвазивни инфекции, предизвикани од *Neisseria meningitides*.
 - Инхалационен антракс (постекспозициона профилакса и терапија).
- Ципрофлоксацин може да се применува во терапија на неутропенични пациенти со треска за која постои сомневање дека е предизвикана од бактериска инфекција.

Деца и адолесценти

- Бронхопулмонални инфекции кај цистична фиброза, предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa*.
 - 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 адолесценти, доколку тоа се смета за неопходно. Терапијата со ципрофлоксацин треба да е иницирана само од лекари кои имаат искуство во лекувањето на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и адолесценти (видете дел 4.4 и 5.1).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

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

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

Терапијата на инфекции, предизвикани од одредени бактерии (на пр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), може да бара



повисоки дози на 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 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		500 до 750 mg двапати дневно	7 - 14 дена
Инфекции на горните респираторни патишта	Акутна егзацербација на хроничен синуситис	500 до 750 mg двапати дневно	7 - 14 дена
	Хроничен супуративен отитис медија	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 дел 4.4)	Неkomplициран акутен циститис	250 mg до 500 mg двапати дневно	3 дена
		Кај жени пред менопауза може да се употреби единечна доза од 500 mg	
	Комплициран циститис, акутен пиелонефритис	500 mg двапати дневно	7 дена
	Комплициран пиелонефритис	500 mg до 750 mg двапати дневно	Најмалку 10 дена, може да се продолжи и повеќе од 21 ден при некои специфични околности (како апсцеси)
	Бактериски простатитис	500 mg до 750 mg двапати дневно	2 до 4 седмици (акутен) до 4 до 6 седмици (хроничен)
Инфекции на гениталниот тракт	Гонококен уретритис и цервицитис предизвикани од осетливи соеви на <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg како единечна доза	1 ден (единечна доза)
	Епидидимоорхит и инфекции на малата карлица вклучувајќи ги и	500 mg до 750 mg двапати дневно	најмалку 14 дена

	случаите предизвикани од осетливи соеви на <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
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 дијареа при патување	500 mg двапати дневно	1 ден
	Дијареа, предизвикана од <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg двапати дневно	5 дена
	Дијареа, 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 до 750 mg двапати дневно	5 - 14 дена
Инфекции на кожата и меките ткива предизвикани од грам-негативни бактерии		500 mg до 750 mg двапати дневно	7 - 14 дена
Инфекции на коските и зглобовите		500 mg до 750 mg двапати дневно	Максимум 3 месеци
Неутропенични пациенти со треска за која постои сомневање дека е предизвикана од бактериска инфекција. Ципрофлоксацинот треба да се коадминистрира со соодветни антибактериски лекови согласно официјалните препораки.		500 до 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 уринарниот тракт 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 профилакса и терапија на пациенти кои може да примаат лекови дадени перорално, кога тоа е клинички оправдано Администрацијата на лекот треба да почне што поскоро после 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 дневно со максимална доза од 750 mg	Во зависност од видот на инфекцијата

Постари пациенти

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

Пациенти со оштетување на бубрезите и хепарот

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 вообичаено дозирање
30 - 60	124 до 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 (после дијализа)
Пациенти на перитонеална дијализа	> 169	250-500 mg на секои 24 часа

Кај пациенти со нарушена хепатална функција не е неопходно приспособување на дозата.

Дозирањето кај деца со нарушена ренална и/или хепатална функција не е проучено.

Начин на администрација

Таблетите се земаат со течност, без да се цвакаат, независно од оброците. Ако се земаат на гладно, активната супстанција се апсорбира побрзо. Ципрофлоксацин таблетите 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 дел 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.

Доколку се пропушти дозата, таа треба да се земе во било кое време, но не подоцна од 6 часа пред следната редовна доза. Доколку има помалку од 6 часа до следната доза, пропуштената доза не треба да се зема и третманот треба да се продолжи како што е препишано со следната редовна доза. Не треба да се зема двојна доза за да се надомести пропуштената доза.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција, на други хинолони или на која било од помошните состојки наведени во делот 6.1.

Истовремена примена на ципрофлоксацин и тизанидин (видете дел 4.5).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Употребата на ципрофлоксацин треба да се избегнува кај пациенти кои имале сериозни несакани реакции во минатото при употреба на лекови што содржат хинолони или флуорохинолони (видете дел 4.8). Третманот на овие пациенти со ципрофлоксацин треба да се започне само во отсуство на алтернативни опции за лекување и по внимателна проценка на односот корист/ризик (видете исто така дел 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 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, епидидиморхитот и инфекциите на малата карлица може да се предизвикани од флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.



Поради тоа, ципрофлоксацин треба да се применува за терапија на гонококен уретритис или цервицитис само ако како причинител е исклучена ципрофлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae*.

За терапија на епидидимоорхитот и инфекциите на малата карлица емпириски ципрофлоксацинот треба да се земе само во комбинација со друг соодветен антибактериски лек (на пр. цефалоспорин), освен ако не е исклучена ципрофлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae*. Доколку по тридневна лекување не е постигнато клиничко подобрување, терапијата треба да се корегира.

Инфекции на уринарниот тракт

Резистенцијата на флуорохинолони на бактеријата *Escherichia coli* – најчестиот причинител на инфекции на уринарниот тракт – е варијабилна во земјите на Европската Унија. Се препорачува да се земе во предвид локалната преваленција на резистентноста на *Escherichia coli* на флуорохинолони.

Примената на единечна доза на ципрофлоксацин во терапија на некомплицирани циститис кај жени пред менопауза, се очекува да биде помалку ефикасна отколку подолготрајната терапија. Ова треба да се земе во предвид поради зголемената резистенција на *Escherichia coli* на хинолони.

Интраабдоминални инфекции

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

Дијареа при патување

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

Инфекции на коските и 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* чувствителноста 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 интернационалните консензусни документи за терапијата на антракс.

Педијатриска популација

Употребата на ципрофлоксацин кај деца и адолесценти треба да ги следи официјалните препораки. Терапијата со ципрофлоксацин треба да е иницирана само од лекари кои имаат искуство во лекувањето на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и 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, компаратори: 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-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 околните ткива (видете дел 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 помеѓу 1 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 после единечна доза (видете дел 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 пациенти кои употребувале хинолони и флуорохинолони, независно од нивната возраст и претходно постоечки ризик фактори, пријавени се многу ретки случаи на долготрајни (до неколку месеци или години) онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекот коишто зафаќаат различни, понекогаш и повеќе органски системи (мускуло-скелетен, нервен, психијатриски и сетила). Употребата на ципрофлоксацин треба да се прекине веднаш при појава на првите знаци или симптоми на каква било сериозна несакана реакција и на пациентите треба да им се советува да се јават кај нивниот лекар за совет.



Тендинитис и руптура на тетивите

Ципрофлоксацинот не треба да се употребува кај пациенти со историја на заболувања/нарушувања на тетивите, поврзани со примената на хинолони. Сепак, во многу ретки случаи, по микробиолошките испитувања на причинителот и 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 тетива (особено, но не ограничувајќи се на Ахиловата тетива), понекогаш билатерално, може да се појават во првите 48 часа по од започнување на третманот со хинолони и флуорохинолони и забележано е дека се појавуваат дури и неколку месеци по прекинувањето на третманот (видете дел 4.8). Ризикот од тендинитис и руптура на тетива е зголемен кај постари пациенти, пациенти со ренално оштетување, пациенти со трансплантирани солидни органи и кај пациенти кои истовремено примаат кортикостероиди. Затоа, истовремената примена на кортикостероиди треба да се избегнува.

При појава на првиот знак на тендинитис (на пр. болен оток, инфламација), терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине и да се земе во предвид алтернативна терапија. Засегнатиот екстремитет(и) треба соодветно да се третира (на пр. имобилизација). Кортикостероиди не треба да се применуваат доколку се појават знаци 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 дел 4.8).

Аневризма и дисекција на аорта и регургитација/инсуфициенција на срцеви валвули

Во епидемиолошки студии, по примена на флуорохинолони, особено кај постарите пациенти, забележан е зголемен ризик од аневризма и дисекција на аорта и регургитација на аортната и митралната валвула.

Кај пациенти кои примаат флуорохинолони, пријавени се случаи на аневризма и дисекција на аорта, понекогаш со руптура како компликација (вклучително и со фатален исход) и регургитација/инсуфициенција на било кои срцеви валвули (видете дел 4.8).

Затоа, флуорохинолоните треба да се применуваат само по внимателна проценка на користа и ризикот од примената и по разгледување на други терапевтски опции кај пациенти со позитивна семејна историја на аневризма или вродена болест на срцевите валвули, или кај пациенти со претходно дијагностицирана аневризма и/или дисекција на аорта или болест на срцевите валвули, или присуство на други фактори на ризик или состојби кои представуваат predisпозиција

- и за аневризма и за дисекција на аорта и за регургитација/инсуфициенција на срцевите валвули (на пр. нарушувања на сврзното ткиво како Марфанов синдром или Елерс-Данлосов синдром, Тарнеров синдром, Бехчетова болест, хипертензија, ревматоиден артритис) или дополнително

- за аневризма и дисекција на аорта (на пр. васкуларни нарушувања како што се Такајашу артеритис или гигантски клеточен артеритис или позната атеросклероза или Сјогренов синдром) или дополнително
- за регургитација/инсуфициенција на срцевите валвули (на пр. инфективен ендокардитис).

Ризикот од аневризма и дисекција на аорта и нивна руптура, исто така, може да се зголеми кај пациенти кои истовремено употребуваат кортикостероиди за системска употреба.

Во случај на ненадејна болка во абдоменот, градите или грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да се консултираат со лекар во итната медицинска служба.

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

Нрушувања на видот

Доколку се јави нарушување на видот или било какви ефекти врз очите, веднаш треба да се консултира офталмолог.

Фотосензитивност

Забележано е дека ципрофлоксацин предизвикува фотосензитивни реакции. 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 дел 4.8).

Конвулзивни напади

Познато е дека ципрофлоксацин како и останатите хинолони може да предизвикаат конвулзивни напади или да го намалат прагот на добивање напади. Пријавени се 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 дел 4.8).

Периферна невропатија

Кај пациенти кои примаат хинолони или флуорохинолони, пријавени се случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатија што резултира до парестезија, хипестезија, дизестезија или слабост. Пациентите кои се на третман со ципрофлоксацин треба да се советуваат својот лекар пред да продолжат со третманот, ако се развијат симптоми на невропатија, вклучувајќи болка, жарење, боцкање, отрпнатост и/или слабост, со цел да се превенира настанувањето на потенцијално иреверзибилна состојба (видете дел 4.8).

Психијатриски реакции

Психијатриски реакции може да се јават и по првата администрација на ципрофлоксацинот. Во ретки случаи, депресијата или психозите може да прогредираат до суицидални идеи/мисли, кулминирајќи со обид за самоубиство или извршување на самоубиство. Во овие случаи, треба да се прекине терапијата со ципрофлоксацин.

Срцеви нарушувања



Потребна е претпазливост при примена на флуорохинолони, вклучувајќи ципрофлоксацин, кај пациенти со познати ризик фактори од продолжување на QT интервалот, како на пример:

- вроден синдром на продолжен QT интервал,
- истовремена примена со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. антиаритмици од класа IA и класа III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици),
- некорегиран електролитен дисбаланс (на пр. хипокалемија, хипомагнезмија),
- срцево заболување (на пр. срцева инсуфициенција, миокарден инфаркт, брадикардија).

Постарите пациенти и жените се поосетливи на лековите кои доведуваат до продолжување на QT интервалот. Поради тоа, кај овие пациенти неопходна е претпазливост при примена на флуорохинолони, вклучувајќи ципрофлоксацин. (видете дел 4.2 Постари пациенти и дел 4.5, 4.8 и 4.9).

Дисгликемија

Како и кај другите хинолони, пријавени се случаи на нарушување на нивото на глукоза во крвта, вклучувајќи и хипогликемија и хипергликемија (видете дел 4.8), вообичаено кај постари дијабетични пациенти, кои истовремено примаат перорални хипогликемици (на пр. глибенкламид) или инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај пациенти со дијабетес, се препорачува внимателно следење на глукозата 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 (животозагрозувачки со можен фатален исход), кој бара итна терапија (видете дел 4.8). Во такви случаи, ципрофлоксацинот треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна терапија. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката се контраиндицирани во оваа ситуација.

Бубрези и уринарен систем

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

Нарушена ренална функција

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

Хепатобилијарен систем

Пријавени се случаи на хепатална некроза и животозагрозувачка хепатална слабост при терапија со ципрофлоксацин (видете дел 4.8). Во случај на појава на каков било знак или симптом на хепатално оштетување (како анорексија,

жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен абдомен), терапијата треба да се прекине.

Дефицит на глюкозо-6-фосфатна дехидрогеназа

При терапија со ципрофлоксацин пријавена е појава на хемолитички реакции кај пациенти со дефицит на глюкозо-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 хемолиза.

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 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). 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 дел 4.5). Истовремена администрација на ципрофлоксацин со тизанидин е контраиндицирана.

Метотрексат

Не се препорачува истовремена употреба на ципрофлоксацин со метотрексат (видете дел 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 земале ципрофлоксацин.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефекти на други лекови врз ципрофлоксацин

Лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот

Како и другите флуорохинолони, ципрофлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои примаат лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот (на пр. антиаритмици од класа IA и класа III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видете дел 4.4).

Формирање хелатни комплекси

Истовремената администрација на ципрофлоксацинот (перорално) со лекови кои содржат мултивалентни катјони и минерални суплемементи (на пр. калциум,

магнезиум, алуминиум, железо), врзувачи на полимерни фосфати (на пр. севеламер или лантан карбонат), сукралфат или антациди и високопуферирани лекови (на пр. таблети диданозин) кои содржат магнезиум, алуминиум или калциум ја намалува 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 производи

Калциумот кој се содржи во храната нема значително влијание на апсорпцијата. Сепак, истовремената употреба на млечни производи 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 реналната секреција на ципрофлоксацинот. Кoadминистрацијата на пробенецидот и ципрофлоксацинот ја зголемува серумската концентрација на ципрофлоксацин.

Метоклопрамид

Метоклопрамидот ја забрзува апсорпцијата на ципрофлоксацинот (при перорална примена) што резултира со скратување на времето на достигнување на максималната серумска концентрација на ципрофлоксацин. Не е забележан ефект врз биорасположивоста на ципрофлоксацин.

Омепразол

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

Ефекти на ципрофлоксацин врз други лекови

Тизанидин

Тизанидинот не смее да биде применет заедно со ципрофлоксацин (видете дел 4.3). Во клиничка студија со здрави доброволци, се јавило 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 администрација со ципрофлоксацин. Зголемената серумска концентрација на тизанидинот е асоцирана со потенциран хипотензивен и седативен ефект.

Метотрексат

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

Теофилин

Истовремената администрација на ципрофлоксацинот и теофилинот може да предизвика несакано зголемување на серумската концентрација на теофилинот.



Ова може да доведе до несакани реакции предизвикани од теофилинонот, кои ретко можат да бидат животозагрозувачки или фатални. Затоа, при коадминистрација, треба да се следи серумската концентрација на теофилинонот и ако е неопходно да се намали неговата дозата (видете дел 4.4).

Други ксантински деривати

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

Фенитоин

Истовремената употреба на ципрофлоксацинонот и фенитоинонот може да доведе до зголемено или 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 серумската концентрација на креатинин. Затоа, неопходно е често (два пати неделно) да се контролира нивото на креатинин во серумот кај овие пациенти.

Антагонисти на Витамин К

Истовремената администрација на ципрофлоксацинонот со антагонисти на Витамин К, може да го зголеми антикоагулантниот ефект на Витамин К. Ризикот е различен во зависност од инфекцијата, возраста и општиот статус на пациентот, така што тешко е да се утврди придонесот на ципрофлоксацинонот во зголемувањето на INR (International Normalised Ratio). Се препорачува INR да се следи често за време на и кратко по ко-администрацијата на ципрофлоксацинонот со антагонисти на Витамин К (на пр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

Во клиничките студии забележано е дека истовремената примена на дулоксетин и силни инхибитори на CYP450 1A2 изоензимот, како што е флувоксамин, може да резултира со зголемување на AUC и C_{max} на дулоксетин. Иако нема клинички податоци за можна интеракција со ципрофлоксацин, може да се очекуваат слични ефекти при истовремена примена (видете дел 4.4).

Ропинирол

Во клиничка студија покажано е дека истовремена употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензимот CYP450 1A2, доведува до покачување на C_{max} и 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 коадминистрацијата со ципрофлоксацин (видете дел 4.4).

Лидокаин

Забележано е дека кај здрави доброволци истовремената примена на лекови кои содржат лидокаин и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2



изоензимот, го намалува клиренсот на лидокаин применет интравенски, за 22%. Иако, третманот со лидокаин бил добро толериран, можна е интеракција со ципрофлоксацин поврзана со појава на несакани дејства при истовремена примена.

Клозапин

По истовремена администрација 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 коадминистрацијата со ципрофлоксацин (видете дел 4.4).

Силденафил

При истовремена перорална примена на силденафил 50 mg и ципрофлоксацин 500 mg кај здрави доброволци, C_{max} и AUC на силденафил биле приближно двојно зголемени. Поради тоа, потребна е претпазливост при препишување на ципрофлоксацин истовремено со силденафил, земајќи ги предвид ризиците и користа од примената.

Агомелатин

Во клиничките студии покажано е дека флувоксамин, како силен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимот, значајно го инхибира метаболизмот на агомелатин, што резултира со 60-кратно зголемување на изложеноста на агомелатин. Иако не се достапни клинички податоци за можната интеракција со ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимот, може да се очекуваат слични ефекти при истовремена примена (видете CYP450 во дел 4.4).

Золпидем

Истовремената примена со ципрофлоксацин може да доведе до зголемување на нивоата на золпидем во крвта, поради што истовремената примена не се препорачува.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Достапните податоци за примената на ципрофлоксацин кај бремени жени не покажуваат ризик од малформации или 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 хинолони, 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 дел 5.3). Како мерка на претпазливост, се претпочита да се избегнува употребата на ципрофлоксацин во текот на бременост.

Доење

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



4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Ципрофлоксацинот може да влијае врз времето за реакција, поради невролошките ефекти кои ги поседува. Затоа, може да биде намалена способноста за возење или управување со машини.

4.8. Несакани дејства

Најчесто пријавени несакани дејства при употреба на ципрофлоксацин се гадење и дијареа.

Несаканите дејства појавени во тек на клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство со ципрофлоксацин (по перорална, интравенска и секвенционална терапија) се наведени подолу, подредени по фреквенција. Земени се во предвид анализите и од перорална и од интравенска апликација на ципрофлоксацин.

Класификација по органски системи	Чести $\geq 1/100$ до < 1/10	Помалку чести $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100	Ретки $\geq 1/10\ 000$ до < 1/1 000	Многу ретки < 1/10 000	Со непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци)
Инфекции и инфестации		Микотични суперинфекции			
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Еозинофилија	Леукопенија Анемија Неутропенија Леукоцитоза Тромбоцитопенија Тромбоцитемија	Хемолитичка анемија Агранулоцитоза Панцитопенија (живото-загрозувачка) Депресија на коскената срцевина (живото-загрозувачка)	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Алергиска реакција Алергски едем/ ангиоедем	Анафилактична реакција Анафилактичен шок (живото-загрозувачки) (видете дел 4.4) Реакција слична на септичка болест	
Ендокрини нарушувања					Синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Намален апетит	Хипергликемија Хипогликемија (видете дел 4.4)		Хипогликемична кома (видете дел 4.4)



Психијатриски нарушувања*		Психомоторна хиперактивност/ агитација	Конфузија и дезоријентација Анксиозни реакции Невообичаени сонисшта Депресија (потенцијално може да кулминира до суицидални идеи/мисли или суицидален обид и извршување суицид) (видете дел 4.4) Халуцинации	Психотични реакции (потенцијално може да кулминираат до суицидални идеи/мисли или суицидален обид и извршување суицид) (видете дел 4.4)	Манија, вклучително хипоманија
Нарушувања на нервниот систем*		Главоболка Вртоглавица Нарушување на сонот Нарушување на вкусот	Парестезија и Дистезија Хипоестезија Тремор Конвулзии (вклучително и епилептичен статус, видете дел 4.4) Вертиго	Мигрена Нарушување на координацијата Нарушување на одот Нарушување на олфакторниот нерв Интракранијална хипертензија и псеудотумор церебри	Периферна невропатија и полиневропатија (видете дел 4.4)
Нарушувања на око*			Визуелни нарушувања (пример диплопија)	Искривено видување на бои	
Нарушувања на увото и лабиринтот*			Тинитус Губење на слухот/ Оштетување на слухот		
Срцеви нарушувања**			Тахикардија		Вентрикуларна аритмија и Torsade de pointes (најчесто пријавувани кај пациенти со ризик фактори за продолжување на QT интервалот), ЕКГ продолжен QT интервал (видете дел 4.4 и 4.9)
Васкуларни нарушувања**			Вазодилатација Хипотензија Синкопа	Васкулитис	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Диспнеја (вклучувајќи и астматична состојба)		
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење Дијареа	Повраќање Гастроинтестинални и абдоминални болки Диспепсија	Колитис предизвикан од антибиотици (многу ретко со фатален исход) (видете дел 4.4)	Панкреатитис	



		Флатуленција			
Хепатобилијарни нарушувања		Зголемени вредности на трансаминазите Зголемени вредности на билирубинот	Оштетување на хепарот Холестатски иктерус Хепатитис	Некроза на хепар (многу ретко до животозагрозувачка хепатална слабост) (видете дел 4.4)	
Нарушување на кожата и субкутаните ткива		Раш Пруритус Уртикарија	Фотосензитивни реакции (видете дел 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Stevens-Johnson-ов синдром (потенцијално животозагрозувачки) Токсична епидермална некролиза (потенцијално животозагрозувачка)	Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP) Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем и сврзните ткива*		Мускуло-скелетна болка (болка во екстремитетите, болка во грбот, болка во градите) Артралгија	Миалгија Артритис Зголемен мускулен тонус и грчеви	Мускулна слабост Тендинитис Руптура на тетива (предоминантно Ахилова тетива) (видете дел 4.4) Егзацербација на симптомите на миастенија гравис (видете дел 4.4)	
Нарушувања на ренално-уринарниот систем		Ренално оштетување	Ренална слабост Хематурија Кристурија (видете дел 4.4) Тубулоинтерстицијален нефритис		
Општи пореметувања и состојби на местото на примена *		Астенија Треска	Едем Потење (хиперхидроза)		
Влијание врз лабораториските тестови		Зголемување на вредноста на алкалната фосфатаза во крвта	Зголемени вредности на амилазата		Зголемување на INR (кај пациенти кои се на терапија со антагонисти на Витамин К)

*Поврзано со употребата на хинолони и флуорохинолони, независно од претходно постоечки ризик фактори, пријавени се многу ретки случаи на долготрајни (до неколку месеци или години) ирреверзибилни сериозни реакции на лекот коишто зафаќаат различни, понекогаш и повеќе органски системи и сетилни органи (вклучувајќи реакции како што се тендинитис, руптура на тетива, артралгија, болка во екстремитетите, нарушување на одот, невропатии поврзани со парестезија,

депресија, замор, нарушување на меморијата, нарушувања на сонот и оштетување на слухот, видот, вкусот и мирисот) (видете дел 4.4).

** Пријавени се случаи на аневризма и дисекција на аорта, понекогаш комплицирани со руптура (вклучувајќи фатални) и на регургитација/инсуфициенција на било кој од срцевите валвули кај пациенти кои примаат флуорохинолони (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Инциденцата на артропатијата (артралгија, артритис), гореспомената, се однесува на податоци од спроведени студии кај возрасни. Кај деца, инциденцата на артропатија била честа (видете дел 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Забележано е дека при предозирање со 12 g се јавуваат благи симптоми на токсичност. Пријавена е акутна ренална инсуфициенција при акутно предозирање со 16 g ципрофлоксацин.

Симптомите на предозирање вклучуваат вртоглавица, тремор, главоболка, замор, конвулзии, 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 пример празнење 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 бидат добро хидрирани. Антациди кои содржат калциум или магнезиум теоретски може да ја редуцираат апсорпцијата на ципрофлоксацин при предозирање.

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

Во случај на предозирање, потребно е да се примени симптоматски третман. Потребно е да се направи ЕКГ, поради можноста од продолжување на QT интервалот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: флуорохинолони

АТС код: J01MA02



Механизам на дејство

Како флуорохинолон, 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 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 флуорохинолони е варијабилан. Единечните мутации може да не резултираат со клиничка резистентност, но мултиплите мутации, генерално, резултираат со клиничка резистентност кон многу или сите активни супстанции во класата. Непропустливоста и/или активните механизми на ефлукс пумпата за резистенција може да имаат варијабилан ефект на чувствителноста кон флуорохинолоните, што зависи од физичко-хемиските својства на различните активни супстанции во класата и 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 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>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/L	S ≤ 0,125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,03 mg/L
Неспецифицирани вредности*	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L

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

* Неспецифицираните вредности, 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 третирање на 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 на инфекции.

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

Вообичаено чувствителни видови

Аеробни грам-позитивни микроорганизми:

Bacillus anthracis (1)

Аеробни грам-негативни микроорганизми:

Aeromonas spp.,

Brucella spp.,

Citrobacter koseri,

Francisella tularensis,

Haemophilus ducreyi,

*Haemophilus influenzae**,

Legionella spp.,

*Moraxella catarrhalis**,

Neisseria meningitidis,

Pasteurella spp.,

Salmonella spp.*,

Shigella spp.*,

Vibrio spp.,

Yersinia pestis.

Анаеробни микроорганизми:

Mobiluncus.

Други микроорганизми:

Chlamydia trachomatis (\$),

Chlamydia pneumoniae (\$),

Mycoplasma hominis (\$),

Mycoplasma pneumoniae (\$).

Видови за кои стекнатата резистенција може да претставува проблем

Аеробни грам-позитивни микроорганизми:

Enterococcus faecalis (\$),

Staphylococcus spp.* (2)



Аеробни грам-негативни микроорганизми:

Acinetobacter baumannii⁺,
Burkholderia cepacia⁺*,
Campylobacter spp.⁺*,
*Citrobacter freundii**,
Enterobacter aerogenes,
*Enterobacter cloacae**,
*Escherichia coli**,
Klebsiella oxytoca,
*Klebsiella pneumoniae**,
*Morganella morganii**,
*Neisseria gonorrhoeae**,
*Proteus mirabilis**,
*Proteus vulgaris**,
Providencia spp.,
*Pseudomonas aeruginosa**,
Pseudomonas fluorescens,
*Serratia marcescens**.

Анаеробни микроорганизми:

Peptostreptococcus spp.,
Propionibacterium acnes.

Природно резистентни организми

Аеробни грам-позитивни микроорганизми:

Actinomyces,
Enterococcus faecium,
Listeria monocytogenes.

Аеробни грам-негативни микроорганизми:

Stenotrophomonas maltophilia.

Анаеробни микроорганизми:

Освен наведените погоре.

Други микроорганизми:

Mycoplasma genitalium,
Ureaplasma urealyticum.

* 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 *Bacillus anthracis*; 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 *in-vitro* чувствителноста и на податоци



добие ни од експерименти со животни, како и на ограничен број податоци од луѓе. Кај возрасни, двомесечната терапија со перорален ципрофлоксацин даден во доза 500 mg два пати дневно, се смета дека е ефикасна за превенција на антракс кај луѓе. Лекарот кој го спроведува лекувањето треба да се консултира со националните и/или интернационалните консензусни документи за терапијата на антракс.

(2): Метицилин-резистентниот *S. aureus* многу често покажува корезистентност кон флуорохинолоните. 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 администрација на единечни дози од 250 mg, 500 mg и 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 100-750 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 1000 mg.

Апсолутната биорасположливост изнесува приближно 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 2-3 L/kg телесна тежина. Ципрофлоксацинот достигнува висока концентрација во различни ткива како белите дробови (епителијална течност, алвеоларни макрофаги, ткиво од биопсија), синусите, инфламираните лезии (течност од блистер) и урогениталниот тракт (урина, простата, ендометриум), каде се достигнува концентрација која ја надминува плазматската концентрација.

Биотрансформација

Пријавени се ниски концентрации на четири метаболити, кои се идентификувани како: десетиленципрофлоксацин (M 1), сулфоципрофлоксацин (M 2), оксоципрофлоксацин (M 3) и формилципрофлоксацин (M 4). Метаболитите покажуваат *in-vitro* антимикробна 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 администрација	
	Урина	Фецес
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (M1-M4)	11,3	7,5

Реналниот 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 ренална функција доведува до зголемување на полуживотот на ципрофлоксацинот до 12 часа.

Нереналниот клиренс на ципрофлоксацинот, главно, се должи на активната транс-интестинална секреција и метаболизмот. 1% од дозата се екскретира преку жолчните патишта. Ципрофлоксацинот е присутен во жолчката во висока концентрација.

Педијатриска популација

Фармакокинетските 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 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 и 5-годишна возраст. Вредноста на 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 фармакокинетска анализа на педијатриски пациенти 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. Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките 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 хинолони, ципрофлоксацинот е фототоксичен за животни при клинички релевантни нивоа на изложеност. Податоците за фотомутагеноста/фотокарциногеноста покажуваат слаб фотомутаген или фотокарциноген ефект на ципрофлоксацинот *in-vitro* и во експерименти со животни. Овој ефект е компарабилен со ефектот на други инхибитори на гиразата.

Артикуларна (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 дозата;

оштетувањето може да се редуцира со намалување на тежината. При испитувања на возрасни животни (стаорец, куче) не биле откриени докази за лезии на зглобовите. При испитување на 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 ексципиенси

Филм-обложени таблети 250 mg

Пченкарен скроб, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат, хипромелоза, макрогол 6000, диметикон, титан диоксид.

Филм-обложени таблети 500 mg

Пченкарен скроб, микрокристална целулоза, повидон, кросповидон, силициум диоксид колоиден безводен, талк, магнезиум стеарат, хипромелоза, макрогол 6000, титан диоксид, диметикон.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

4 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 10 филм-обложени таблети од 250 mg во блистер пакување.

Кутија со 10 филм-обложени таблети од 500 mg во блистер пакување.

Кутија со 20 филм-обложени таблети од 500 mg во блистер пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Кутија со 10 филм-обложени таблети од 250 mg во блистер пакување;
11-12382/2



Кутија со 10 филм-обложени таблети од 500 mg во блистер пакување;
11-12383/2

Кутија со 20 филм-обложени таблети од 500 mg во блистер пакување;
11-3816/1



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

29.05.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Мај 2023