

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Ципро 750 mg, филм-обложени таблети
Ципро 500 mg, филм-обложени таблети
Ципро 250 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ципро 750 mg, филм-обложени таблети

Една филм обложена таблета содржи:

Ципрофлоксацин HCl монохидрат 830 mg
(соодветно на 750 mg ципрофлоксацин)

Ципро 500 mg, филм-обложени таблети

Една филм обложена таблета содржи:

Ципрофлоксацин HCl монохидрат 582 mg
(соодветно на 500 mg ципрофлоксацин)

Ципро 250 mg, филм-обложени таблети

Една филм обложена таблета содржи:

Ципрофлоксацин HCl монохидрат 291 mg
(соодветно на 250 mg ципрофлоксацин)

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

Ципро 250 mg, 500 mg и 750 mg филм-обложените таблети се индицирани за терапија на следните инфекции (види 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:
 - егзацербации на хронична опструктивна белодробна болест;
 - бронхопулмонални инфекции при цистична фиброза или бронхиектазии;
 - пневмонија.
- Хроничен супуративен отитис медија.
- Акутна егзацербација на хроничен синусит, особено ако е предизвикана од грам-негативни бактерии.
- Инфекции на уринарниот тракт.
- Инфекции на генитален тракт:
 - гонококен уретритис и цервицитис предизвикани од осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae*
 - Епидидимо-орхитис, 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)



1

- 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 (пост-експозициона 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 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 доктори кои имаат искуство во лекувањето на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и адолесценти (види 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(те), 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 налага примена на повисоки дози на ципрофлоксацин и коадминистрација со други соодветни антибактериски лекови.

Терапијата на некои инфекции (на пр. инфекции во малата карлица, интра-абдоминални инфекции, инфекции кај неутропенични пациенти и инфекции на коските и зглобовите) може да налага примена на 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
	Хроничен супуративен отитис медија	500 до 750 mg двапати дневно
	Малигнен отитис екстерна	750 mg двапати дневно
Инфекции на уринарниот тракт (види 4.4)	Неkomplициран циститис	250 mg - 500 mg двапати дневно
	Кај жени во менопауза може да се употреби единечна доза од 500 mg	
	Комплициран циститис, неkomplициран пиелонефритис	500 mg двапати дневно
	Комплициран пиелонефритис	500 mg - 750 mg двапати дневно
	Простатитис	500 mg - 750 mg двапати дневно
Инфекции на гениталниот тракт	Гонококен уретритис и цервицитис	500 mg како единечна доза

	Епидидимоорхит и инфекции на малата карлица	500 mg - 750 mg двапати дневно	најмалку 14 дена
Инфекции на гастро-интестиналниот тракт и интраабдоминални инфекции	Дијареја, предизвикана од патогени бактерии, вклучувајќи <i>Shigella</i> spp., освен <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпириска терапија на тешка 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 - 750 mg двапати дневно	5 - 14 дена
Инфекции на кожата и меките ткива		500 mg - 750 mg двапати дневно	7 - 14 дена
Инфекции на коските и зглобовите		500 mg - 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 уринарните патишта и пиелонефритис	10 mg/kg телесна тежина двапати дневно до 20 mg/kg телесна тежина двапати дневно со максимална доза од 750 mg	10 - 21 дена
Инхалационен антракс, постекспозициска профилактика и терапија на пациенти кои може да примаат лекови дадени перорално, кога тоа е клинички оправдано 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 креатининот на пациентот.

Оштетување на бубрезите и црниот дроб

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



Креатинин клиренс [ml/min/1.73 m ²]	Серумски креатинин [μ mol/L]	Перорална доза [mg]
> 60	< 124	Види 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 (по дијализа)
Пациенти на перитонеална дијализа	> 169	250-500 mg на секои 24 часа

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

Начин на администрација

Таблетите се земаат со течност, без да се цвакаат, независно од оброците. Ако се земаат на гладно, активната супстанца се апсорбира многу побргу. 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.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност кон активната супстанца, кон други кинолони или на која било од помошните состојки наведени во делот 6.1.
- Истовремена примена на ципрофлоксацин и тизанидин (види 4.5).

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

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, епидидимо-орхитис и инфекциите на малата карлица може да се предизвикани од флуорокинолон-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 епидидимо-орхитисот 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 кон флуорокинолони 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 преваленца на резистентноста на *Escherichia coli* на флуорокинолони. Примената на единечна доза на ципрофлоксацин во терапија на некомплицирани циститис кај жени пред менопауза, се очекува да биде помалку ефикасна отколку долготрајната терапија. Ова треба да се земе во предвид во однос на зголемената резистенција на *Escherichia coli* на кинолони.

Интраабдоминални инфекции

Постојат ограничени податоци за ефикасноста на ципрофлоксацинот во терапијата на пост-оперативните 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.

Докторите 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 отпочната само од доктори 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, 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-от ден. Оттаму произлегува дека, инциденцата на артропатијата предизвикана од лекови следена за една година е 9,0% и 5,7%. 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 (види 4.8).

Бронхопулмонални инфекции при цистична фиброза

Клиничките испитувања вклучувале деца и адолесценти на возраст помеѓу 5 и 17 години. Помало е искуството во лекувањето на деца меѓу 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 евалуирана во клинички испитувања и клиничкото искуство е ограничено. Затоа е неопходна претпазливост кога се третираат пациенти со вакви инфекции.

Хиперсензитивност

Хиперсензитивноста и алергиските реакции, вклучувајќи ги анафилактиката и анафилактичните реакции, може да се појават по единечна доза (види точка 4.8) и може да бидат животно-загрозувачки. Ако се појави таква реакција, треба да се прекине употребата на ципрофлоксацинот и неопходна е соодветна медицинска терапија.

Мускулоскелетен систем



Ципрофлоксацинот не треба да се употребува кај пациенти со историја на заболувања или нарушувања на тетивите, поврзани со примената на кинолони. 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.

При терапијата со ципрофлоксацин може да се појави тендинитис и руптура на тетивите (особено на Ахиловата тетива), понекогаш и билатерално, уште во првите 48 часа од терапијата. Воспалението и руптурите на тетивите можат да се појават дури и по неколку месеци по прекилот на терапијата со ципрофлоксацин. Ризикот од тендинопатија може да биде поголем кај постари пациенти или кај пациенти кои истовремено примаат кортикостероиди (види 4.8).

Со појавата на кој било симптом на тендинитис (на пр. болан оток, инфламација), терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине. Неопходно е да се одмора засегнатиот екстремитет.

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

Аневризма на аортата и дисекција

Во епидемиолошките студии е пријавен зголемен ризик од аневризма на аортата и дисекција по примање на флуорокинолони, особено кај постарата популација.

Поради тоа, флуорокинолоните треба да се користат само по внимателна проценка на односот корист/ризик и по разгледувањето на другите терапевтски опции кај пациентите со позитивна фамилијарна историја на аневризми, или кај пациентите кај кои е дијагностицирана преегзистирачка аневризма на аортата и дисекција (на пр. Марфан-ов синдром, васкуларен Ehlers-Danlos синдром, Takayasu артеритис, артеритис со гигантски клетки, Behcet-ова болест, хипертензија, позната атеросклероза).

Во случај на нагла абдоминална, градна болка или болка во грбот, пациентите треба да се посоветуваат веднаш да се консултираат со доктор во итната медицинска помош.

Пролонгирани, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекот

Многу ретки случаи на пролонгирани (континуирани месеци или години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции на лекови кои влијаат на различни, понекогаш повеќекратни, телесни системи (мускулоскелетни, нервни, психијатриски и сетилни) се пријавени кај пациенти кои примаат кинолони и флуорокинолони, независно од нивната возраст и претходно постоечките фактори на ризик. Левофлоксацин треба веднаш да се прекине при првите знаци или симптоми на сериозна несакана реакција и на пациентите треба да им се советува да се обратат до нивниот лекар за совет.

Нарушувања на видот

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

Фотосензитивност

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

Централен нервен систем

Ципрофлоксацин како и другите хинолони може да предизвикаат конвулзивни напади или да го намалат прагот на добивање напади. Пријавени се случаи на епилептичен статус. 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). 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.



Пријавени се случаи на полиневропатија (базирани на невролошките симптоми како болка, жарење, сензорни нарушувања или мускулна слабост, изолирано или во комбинација) кај пациенти кои примаат ципрофлоксацин. Терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине кај пациенти кај кои се јавиле симптоми на невропатија, вклучувајќи болка, жарење, боцкање, отрпнатост и/или слабост, со цел да се превенира настанувањето на иреверзибилна состојба (видете дел 4.8).

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 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, делови 4.5, 4.8 и 4.9).

Дисгликемија

Како и кај другите хинолони, пријавени се случаи на дисгликемија, вклучително хипо- и хипергликемија (видете дел 4.8), најчесто кај постари дијабетични пациенти, кои примаат истовремено терапија со перорални хипогликемиски агенси (пр. глибенкламид) или инсулин. Пријавени се и случаи на хипогликемиска кома. Кај сите 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 недели по терапијата) може да укаже на појава на колитис поврзан со примената на антибиотици (живото-загрозувачки со можен фатален исход), кој налага 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 контраиндирани 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 прилагодување на дозата како што е опишано во делот 4.2, за да се избегне настанување на несакани реакции како резултат на кумулација на ципрофлоксацин.

Хепатобилијарен систем

Пријавени се случаи на хепатална некроза и живото-загрозувачка хепатална слабост при терапија со ципрофлоксацин (видете дел 4.8). Во случај на појава на каков било знак или симптом на црнодробно оштетување (како што се анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или чувствителен абдомен), терапијата треба да се прекине.

Дефицит на глукозо-6-фосфатна дехидрогеназа

При терапија со ципрофлоксацин пријавена е појава на хемолитички реакции кај пациенти со дефицит на глукозо-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 преку 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 сега земаат ципрофлоксацин.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефекти на други продукти врз ципрофлоксацин:

Лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот

Како и другите хинолони, 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 III, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (видете дел 4.4)

Формирање хелатни комплекси

Истовремената администрација на ципрофлоксацин (перорален) 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 редуцира апсорпцијата на ципрофлоксацинот. Поради тоа, ципрофлоксацинот треба да се зема или 1-2 часа пред или најмалку 4 часа по примената на овие препарати. Ова ограничување не се однесува на антацидите од групата на H2 рецепторни блокатори.

Храна и млечни продукти

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

Пробенецид

Пробенецидот интерферира со бубрежната секреција на ципрофлоксацинот. Ко-администрацијата на пробенецид и ципрофлоксацин ја зголемува серумската концентрација на ципрофлоксацин.

Метоклопрамид

Метоклопрамидот ја забрзува апсорпцијата на ципрофлоксацинот (при перорална примена) што резултира со скратување на времето на постигнување 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 медицински продукти:

Тизанидин

Тизанидинот не смее да биде применет заедно со ципрофлоксацин (видете дел 4.3). Во клиничка студија со здрави индивидуи, 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 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 живото-загрозувачки или фатални. Затоа, при ко-администрација, треба да се следи серумската концентрација на теофилинот и ако е неопходно да се редуцира 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 ципрофлоксацин и фенитоин 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 ципрофлоксацин 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 флуорокинолоните во зголемувањето на INR (international normalised ratio). Се препорачува INR да се следи често за време на и кратко по ко-администрацијата на ципрофлоксацинот 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 можната интеракција со ципрофлоксацин, може да се очекуваат слични ефекти при истовремена примена (видете дел 4.4).

Ропинирол

Во клиничка студија е покажано дека истовремена употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензимот CYP450 1A2, доведува до покачување на максималната концентрација $C_{\max}$ и површината под крива AUC на ропинирол за 60% и за 84%. Мониторирање



на несаканите дејства поврзани со ропинирол и соодветно прилагодување на дозата се препорачува за време на и веднаш по ко-администрацијата 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 добро бил 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%. Се советува клинички надзор и соодветно приспособување на дозирањето на клозапин за време на и веднаш по ко-администрацијата со ципрофлоксацин (видете дел 4.4).

Силденафил

При истовремена перорална примена на силденафил 50 mg и ципрофлоксацин 500 mg кај здрави субјекти, Стах 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, кој е умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензимот, може да се очекуваат слични ефекти при истовремена примена (види 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.Бременост и лактација

Бременост

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

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

Доење

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

4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување 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 ефекти

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

Несаканите дејства појавени во тек на клиничките испитувања и постмаркетингското искуство со ципрофлоксацин се наведени подолу. Земени се во предвид анализите и од перорална и од интравенска апликација на ципрофлоксацин.



Класификација по органски системи	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Невообичаени ≥ 1/1 000 до < 1/100	Ретки ≥ 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		Муколитички суперинфекции			
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Еозинофилија	Леукопенија Анемија Неутропенија Леукоцитоза Тромбоцитопенија Тромбоцитемија	Хемолитичка анемија Агранулоцитоза Панцитопенија (живото-загрозувачка) Депресија на коскена срцевина (живото- загрозувачка)	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Алергиска реакција Алергиски едем/ангиоедем	Анафилактична реакција Анафилактичен шок (живото-загрозувачки) (види 4.4) Серумска болест	
Нарушувања на Метаболизмот и нутрицијата		Намален апетит	Хипергликемија Хипогликемија (види 4.4)		
Ендокрини нарушувања					Синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH)
Психијатриски нарушувања		Психомоторна хиперактивност/агитација	Конфузија и дезориентација Анксиозни реакции Невообичаени сонисшта Депресија (која потенцијално може да кулминира до суицидални идеи/мисли или суицидален обид и извршување суицид) (види 4.4) Халуцинации	Психотични реакции (потенцијално може да кулминираат до суицидални идеи/мисли или суицидален обид и извршување суицид) (види 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, види 4.4) Вертиго	Мигрена Нарушување на координацијата Нарушување на одот Нарушување на олфакторниот нерв Интракранијална хипертензија и псевдотумор церебри	Периферна невропатија и полиневропатија (види 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 (види 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 Флатуленција	Колитис предизвикан од антибиотици (многу ретко со фатален исход) (види 4.4)	Панкреатитис	
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) (види дел 4.4)	
Нарушување на кожата и субкутаните ткива		Раш Пруритус Уртикарија	Фотосензитивни реакции (види дел 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Stevens-Johnson-ов синдром (потенцијално животозагрозувачки) Токсична епидермална некролиза (потенцијално животозагрозувачка)	Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (АГЕП) 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) (види дел 4.4) Егзацербација на симптомите на миастенија гравис (види дел 4.4)	
Нарушувања на ренално-уринарниот систем		Ренално оштетување	Ренална слабост Хематурија Кристурија (види дел 4.4) Тубулоинтерстицијале и нефритис		
Општи пореметувања		Астенија Треска	Едем Потење (хиперхидроза)		
Влијание врз лабораториските тестови		Зголемување на вредноста на алкалната фосфатаза во крвта	Зголемени вредности на амилазата		Зголемување на INR (International Normalised ratio) (кај пациенти кои се на терапија со антагонисти на Витамин К)

Педијатриска популација

Инциденцата на артропатијата (артралгија, артритис), гореспомената, се однесува на податоци од спроведени студии кај возрасни.

Кај деца, инциденцата на артропатија била честа (види дел 4.4).



Пријавување на суспектни несакани реакции

Несаканите дејства од лековите може 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 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, 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, 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 КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: флуорокинолони. АТС код: J01MA02

Механизам на дејство:

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

PK/PD однос: (фармакокинетички/фармакодинамички однос)

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

Механизам на резистентност

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

Непропустливоста и/или активните механизми на ефлукс пумпата за резистенција може да имаат варијабилен ефект на чувствителноста кон флуорокинолоните, што зависи од физичко-хемиските својства на различните активни супстанции во класата и 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 *gng*-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>Enterobacteria</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	R > 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 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 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 инфекции.

Групирање на релевантните видови според чувствителноста кон ципрофлоксацин (за *Streptococcus* види точка 4.4).

Особено 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:

Како наведено 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 добиени 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. Докторот 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 флуорокинолоните. Степенот на резистенција кон метицилинот е околу 20 до 50% кај сите видови стафилококи и обично е повисок кај нозокомијалните изолати.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција



По перорална администрација на единечна доза 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 приближно изнесува 70-80%.

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

Дистрибуција

Врзувањето на ципрофлоксацинот за протеините е слабо (20-30%). Ципрофлоксацинот е присутен во плазмата, главно, во нејонизирана форма и има голем постојан волумен на дистрибуција од 2 - 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 (cantharides blister fluid) и урогениталниот тракт (урина, простата, ендометриум), каде се достигнува концентрација која ја надминува плазматската концентрација.

Метаболизам

Пријавени се ниски концентрации на четири метаболити, кои се идентификувани како: десетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). 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 фецесот. 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

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

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

Педијатриски пациенти

Фармакокинетските податоци кај деца се ограничени.

Во студија со деца, утврдено е дека C_{max} и AUC не зависат од возраста (за деца над една година 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 површината под кривата (AUC) за соодветните возрастни групи изнесува 17,4 mg*h/L (опсег 14,8-39,0 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 на лекот

Претклиничките податоци не покажуваат опасност за луѓето, врз основа на спроведените конвенционални испитувања на токсичноста на единечна доза, токсичноста при повторени дози, канцерогеноста или репродуктивната токсичност.

Како и голем број други кинолони, 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 СВОЈСТВА

6.1 Експииенси

Ципро 750 mg, филм-обложени таблети

- Микрокристална целулоза	97.95 mg
- Прежелатинизиран скроб	111.90 mg
- Кросповидон	17.40 mg
- Кроскармелоза натриум	7.00 mg
- Колоидна дехидрирана силика	7.50 mg
- Магнезиум стеарат	8.74 mg
- Opadry White	15.00 mg

Ципро 500 mg, филм-обложени таблети

- Микрокристална целулоза	65.30 mg
- Прежелатинизиран скроб	75.61 mg
- Кросповидон	11.60 mg
- Кроскармелоза натриум	4.66 mg
- Колоидна дехидрирана силика	5.00 mg
- Магнезиум стеарат	5.83 mg
- Opadry White	10.00 mg

Ципро 250 mg, филм-обложени таблети

- Микрокристална целулоза	32.65 mg
- Прежелатинизиран скроб	37.80 mg
- Кросповидон	5.80 mg
- Кроскармелоза натриум	2.33 mg
- Колоидна дехидрирана силика	2.50 mg
- Магнезиум стеарат	2.92 mg
- Opadry White	5.00 mg

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на употреба

4 години за таблетите Cipro 250mg, 5 години за таблетите Cipro 500mg и Cipro 750mg.



6.4 Посебни предупредувања за складирање

Лекот треба да се чува на собна температура (под 25°C), во оригиналното пакување, заштитен од светлина.

6.5 Пакување

Картонска кутија со PVC/ Al блистер. 14 филм-обложени таблети/кутија.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Нема податоци.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ доо, Гостивар

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО

02.07.2014

10. НАЧИН НА ИЗДАВАЊЕ

Лекот се издава во аптека само на лекарски рецепт (P)

11. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври, 2019

