

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Marocen®, 250 mg, film tablete

Marocen®, 500 mg, film tablete

INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Marocen, 250 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži:

ciprofloksacin 250 mg
(u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida)

Marocen, 500 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži:

ciprofloksacin 500 mg
(u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida)

Za liste svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Marocen, 250 mg, film tablete

Film tablete.

Okrugle, blago bikonveksne film tablete bele do slabožućkaste boje, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Podeona linija/crta služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Marocen, 500 mg, film tablete

Film tablete.

Ovalne film tablete bele boje, sa podeonom linijom sa obe strane, na prelomu bele boje.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Marocen film tablete, je indikovano za lečenje sledećih infekcija (*videti odeljke 4.4 i 5.1*). Pre započinjanja terapije posebnu pažnju obratiti na dostupne informacije o rezistenciji bakterija na ciprofloksacin.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče o pravilnoj upotrebi antibiotika.

Odrasli

- Infekcije donjih delova respiratornog trakta izazvane Gram-negativnim bakterijama

- egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

Kod egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća ciprofloksacin se sme primeniti samo kada se ne mogu primeniti drugi antibakterijski lekovi koji se obično preporučuju za lečenje.

- bronhopulmonalne infekcije kod obolelih od cistične fibroze ili kod osoba sa bronhiektazijama
- pneumonija (izuzev nozokomijalne pneumonije)

- Hronični supurativni otitis media
- Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa, naročito ako je uzrokovana Gram-negativnim bakterijama
- Nekomplikovani akutni cistitis

Kod nekomplikovanog akutnog cistitisa ciprofloksacin se sme primeniti samo kad se ne mogu primeniti drugi antibakterijski lekovi koji se obično preporučuju za lečenje.

- Akutni pijelonefritis
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta
- Bakterijski prostatitis
- Infekcije genitalnog trakta
 - gonokokni uretritis i cervicitis, uzrokovani osetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orhitis uključujući i one slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*

- pelvična inflamatorna bolest uključujući i slučajeve uzrokovane osetljivom bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*

- Infekcije gastro-intestinalnog trakta (npr. putnička dijareja)
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije kože i mekih tkiva uzrokovane Gram-negativnim bakterijama
- Maligni otitis externa
- Infekcije kostiju i zglobova
- Profilaksa invazivnih infekcija uzrokovanih bakterijom *Neisseria meningitidis*
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i lečenje)

Ciprofloksacin može da se koristi za lečenje pacijenata sa neutropenijom koji imaju groznicu za koju se sumnja da je posledica bakterijske infekcije.

Deca i adolescenti

- Bronhopulmonalne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom, uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*
- Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis
- Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i lečenje).

Ciprofloksacin se može koristiti za lečenje teških oblika infekcija kod dece i adolescenata, u slučajevima gde se smatra da je to neophodno.

Lečenje treba da započne samo lekar sa iskustvom u lečenju pacijenata sa cističnom fibrozom i/ili u lečenju teških oblika infekcija kod dece i adolescenata (*videti odeljke 4.4 i 5.1*).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje zavisi od indikacije, težine i mesta infekcije, osetljivosti uzročnika na ciprofloksacin, renalne funkcije pacijenta, a kod dece i adolescenata i od telesne mase.

Trajanje lečenja zavisi od težine infekcije i kliničkog i bakteriološkog toka bolesti.

Lečenje infekcija uzrokovanih pojedinim bakterijama (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ili *Staphylococci*) može zahtevati primenu većih doza ciprofloksacina i istovremenu primenu drugih antibiotika.

Lečenje nekih infekcija (npr. pelvična inflamatorna bolest, intraabdominalne infekcije, infekcije kod pacijenata sa neutropenijom, infekcije kostiju i zglobova) može zahtevati istovremenu primenu još nekih antibakterijskih lekova u zavisnosti od uzročnika.

Odrasli

Indikacije		Dnevne doze (u mg)	Ukupno trajanje lečenja (potencijalno uključujući i inicijalnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
<i>Infekcije donjih delova respiratornog trakta</i>		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
<i>Infekcije gornjih delova respiratornog trakta</i>	<i>Akutna egzacerbacija hroničnog sinuzitisa</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
	<i>Hronični supurativni otitis media</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
	<i>Maligni otitis externa</i>	750 mg dva puta dnevno	28 dana do 3 meseca
<i>Infekcije urinarnog trakta (videti odeljak 4.4)</i>	<i>Nekomplikovani akutni cistitis</i>	250 mg dva puta dnevno do 500 mg dva puta dnevno	3 dana
		Kod žena u premenopauzi, može se primenjivati 500 mg u jednoj pojedinačnoj dozi	
	<i>Komplikovani cistitis, nekomplikovani pijelonefritis</i>	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	<i>Komplikovani pijelonefritis</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Najmanje 10 dana; lečenje se može nastaviti i duže od 21 dana u nekim specifičnim situacijama (kao što je apsces)
	<i>Bakterijski prostatitis</i>	500 mg do 750 mg dva puta dnevno	2-4 nedelje (akutni), do 4-6 nedelja (hronični)
<i>Infekcije genitalnog trakta</i>	<i>Gonokokni uretritis i cervicitis</i>	500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)

	<i>Epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	najmanje 14 dana
<i>Infekcije gastrointestinalnog trakta i intraabdominalne infekcije</i>	<i>Dijareja uzrokovana patogenim bakterijama uključujući Shigella spp. (sem Shigella dysenteriae tip I) i empirijsko lečenje težih oblika putničke dijareje</i>	500 mg dva puta dnevno	1 dan
	<i>Dijareja uzrokovana bakterijom Shigella dysenteriae tip I</i>	500 mg dva puta dnevno	5 dana
	<i>Dijareja uzrokovana patogenom bakterijom Vibrio cholerae</i>	500 mg dva puta dnevno	3 dana
	<i>Tifoidna groznica</i>	500 mg dva puta dnevno	7 dana
	<i>Intraabdominalne infekcije uzrokovane Gram-negativnim bakterijama</i>	500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	5-14 dana
<i>Infekcije kože i mekih tkiva</i>		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	7-14 dana
<i>Infekcije kostiju i zglobova</i>		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	maksimalno 3 meseca
<i>Pacijenti sa neutropenijom koji imaju groznicu za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom (Ciprofloksacin istovremeno treba primeniti sa još nekim antibiotikom u skladu sa zvaničnim vodičem)</i>		500 mg dva puta dnevno do 750 mg dva puta dnevno	Terapiju treba nastaviti u toku celog perioda dok postoji neutropenija
<i>Profilaksa invazivnih infekcija izazvanih bakterijom Neisseria meningitidis</i>		500 mg kao pojedinačna doza	1 dan (pojedinačna doza)
<i>Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i lečenje), kod osoba koje mogu da primaju terapiju oralnim putem kada je to klinički odgovarajuće (lečenje je potrebno započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja patogenu)</i>		500 mg dva puta dnevno	60 dana od potvrde izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>

Pedijatrijska populacija

Indikacije	Dnevna doza (u mg)	Ukupno trajanje lečenja (potencijalno uključujući i inicijalnu parenteralnu terapiju ciprofloksacinom)
-------------------	---------------------------	---

<i>Cistična fibroza</i>	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 14 dana
<i>Komplikovane infekcije urinarnog trakta i akutni pijelonefritis</i>	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	10 do 21 dan
<i>Inhalacioni antraks (profilaksa nakon izlaganja uzročniku i lečenje), kod osoba koje mogu da primaju terapiju oralnim putem kada je to klinički odgovarajuće (lečenje je potrebno započeti što je pre moguće nakon suspektnog ili potvrđenog izlaganja uzročniku)</i>	10 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 500 mg po dozi	60 dana od potvrde izlaganja <i>Bacillus anthracis</i>
<i>Drugi teški oblici infekcija</i>	20 mg/kg telesne mase dva puta dnevno, maksimalno 750 mg po dozi	U zavisnosti od tipa infekcije

Stariji pacijenti

Prilikom određivanja doze kod starijih pacijenata treba uzeti u obzir težinu infekcije i klirens kreatinina pacijenta.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Preporučene početne doze i doze održavanja kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega su date u tabeli:

Klirens kreatinina (mL/min/1,73m²)	Serumski kreatinin (mikromol/L)	Oralna doza (mg)
>60	<124	Videti uobičajeno doziranje
30-60	124-168	250-500 mg na svakih 12 sati
<30	>169	250-500 mg na svaka 24 sata
pacijenti na hemodijalizi	>169	250-500 mg na svaka 24 sata (nakon dijalize)
pacijenti na peritonealnoj dijalizi	>169	250-500 mg na svaka 24 sata

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje doze.

Nije utvrđeno doziranje kod dece sa oštećenom funkcijom bubrega/jetre.

Način primene

Oralna primena.

Tablete treba progutati cele sa malo vode (ne žvakati). Mogu se uzimati nezavisno od obroka. Ukoliko se uzimaju na prazan stomak dolazi do brže resorpcije aktivne supstance. Ciprofloksacin tablete ne treba uzimati sa mlečnim proizvodima (npr. mleko, jogurt) ili voćnim sokovima obogaćenim mineralima (npr. sok od pomorandže obogaćen kalcijumom) (*videti odeljak 4.5*).

U težim slučajevima ili ukoliko pacijent ima problema sa gutanjem tableta (npr. pacijenti na enteralnoj ishrani), preporučeno je započeti terapiju intravenskom primenom ciprofloksacina, dok ne bude moguć prelazak na oralnu terapiju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge hinolone ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena ciprofloksacina i tizanidina (*videti odeljak 4.5*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu ciprofloksacina treba izbegavati kod pacijenata kod kojih su se ranije javila ozbiljna neželjena dejstva prilikom primene lekova koji sadrže hinolone ili fluorohinolone (*videti odeljak 4.8*). Lečenje tih pacijenata ciprofloksacinom sme se započeti samo ako nema drugih terapijskih mogućnosti, kao i nakon pažljive procene odnosa korist/rizik (*videti takođe odeljak 4.3*).

Dugotrajna, onesposobljavajuća i potencijalno ireverzibilna ozbiljna neželjena dejstva

Zabeleženi su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koja zahvataju različite organske sisteme, a ponekad i više njih (poremećaji mišićno-koštanog sistema, poremećaji nervnog sistema, psihijatrijski poremećaji i poremećaji čula) kod bolesnika koji su primali hinolone i fluorohinolone nezavisno od njihove starosne dobi i prethodno prisutnih faktora rizika. Kod prvih znakova ili simptoma bilo kog ozbiljnog neželjenog dejstva primenu ciprofloksacina treba odmah prekinuti, a pacijentima savetovati da se obrate za savet lekaru koji im je propisao lek.

Teški oblici infekcija i mešovite infekcije izazvane Gram-pozitivnim i anerobnim patogenima

Monoterapija ciprofloksacinom nije pogodna za lečenje teških infekcija i infekcija koje su izazvane Gram-pozitivnim ili anaerobnim patogenima. U ovim slučajevima istovremeno sa ciprofloksacinom moraju se primeniti i drugi odgovarajući antibiotici.

Streptokokne infekcije (uključujući *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloksacin se ne preporučuje za lečenje streptokoknih infekcija zbog nedovoljne efikasnosti.

Infekcije genitalnog trakta

Gonokokni uretritis, cervicitis, epididimo-orhitis i pelvična inflamatorna bolest mogu biti uzrokovani *N.gonorrhoeae* rezistentnom na fluorohinolone.

Iz tog razloga, ciprofloksacin treba koristiti za lečenje gonokoknog uretritisa ili cervicitisa samo ukoliko se može isključiti *Neisseria gonorrhoeae* rezistentna na ciprofloksacin.

Za lečenje epididimo-orhitisa i pelvičnih inflamatornih bolesti, empirijsku primenu ciprofloksacina u kombinaciji sa drugim antibiotikom (npr. cefalosporinom) treba razmotriti, samo ukoliko se na osnovu lokalnih podataka može isključiti ciprofloksacin-rezistentna *N.gonorrhoeae*. Ukoliko se nakon tri dana lečenja ne postigne kliničko poboljšanje, potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Infekcije urinarnog trakta

Rezistencija na fluorohinolone *E.coli*, kao najčešćeg uzročnika urinarnih infekcija, varira u različitim zemljama Evrope. Savetuje se da se prilikom propisivanja ciprofloksacina uzme u obzir prevalenca lokalne rezistencije *E.coli* na fluorohinolone.

Očekuje se da je pojedinačna doza ciprofloksacina koja se može koristiti u nekomplikovanom cistitisu kod premenopauzalnih žena udružena sa nižom efikasnošću nego pri dužem lečenju. Sve ovo se mora uzeti u obzir s obzirom na porast rezistencije *E.coli* na fluorohinolone.

Intraabdominalne infekcije

Ograničeni su podaci o efikasnosti ciprofloksacina u lečenju postoperativnih intraabdominalnih infekcija.

Putnička dijareja

Prilikom izbora ciprofloksacina u terapiji putničke dijareje treba uzeti u obzir rezistenciju patogenih sojeva u zemlji koju je pacijent posetio.

Infekcije kostiju i zglobova

Ciprofloksacin treba koristiti u kombinaciji sa drugim antibakterijskim lekovima u zavisnosti od mikrobioloških rezultata.

Inhalacioni antraks

Upotreba kod ljudi je zasnovana na podacima na *in vitro* suspektibilnim podacima i na eksperimentalnim podacima na životinjama, uz ograničene podatke na ljudima. Lekari treba da se rukovode nacionalnim i/ili internacionalno prihvaćenim dokumentima u pogledu terapije antraksa.

Pedijatrijska populacija

Upotreba ciprofloksacina kod dece i adolescenata treba da bude u skladu sa zvaničnim vodičima. Lečenje ciprofloksacinom treba da bude pod kontrolom lekara koji imaju iskustvo u lečenju cistične fibroze i/ili teških oblika infekcije kod dece i adolescenata.

Utvrđeno je da ciprofloksacin može izazvati artropatiju zglobova opterećenih težinom kod nezrelih životinja. Bezbednosni podaci iz randomizirane, duplo-slepe studije, gde je ispitivana primena ciprofloksacina kod dece (ciprofloksacin: n=335; prosečni uzrast=6,3 godina; kontrolna grupa: n=349; prosečni uzrast=6,2 godine; raspon godina od 1 do 17 godina) pokazuju da je incidenca suspektne artropatije povezane sa upotrebom leka (zaključeno na osnovu kliničkih simptoma i znakova poremećaja zglobova), do 42. dana bila 7,2% i 4,6%. Nakon jednogodišnjeg praćenja incidenca je iznosila 9,0% i 5,7%. Porast, sa lekom povezane suspektne artropatije tokom vremena, nije bio statistički značajan između grupa. Lečenje ciprofloksacinom treba započeti samo nakon pažljive procene koristi i rizika, zbog mogućeg neželjenog dejstva na zglobove i okolna tkiva (*videti odeljak 4.8*).

Bronhopulmonarne infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom

Kliničke studije su rađene kod dece i adolescenata uzrasta 5-17 godina. Ograničeni su podaci o lečenju dece uzrasta 1-5 godina.

Komplikovane infekcije urinarnog trakta i pijelonefritis

Upotrebu ciprofloksacina za lečenje komplikovanih urinarnih infekcija treba razmotriti kada se ne mogu koristiti drugi lekovi i ukoliko su u skladu sa mikrobiološkim rezultatima.

Kliničke studije su rađene kod dece i adolescenata uzrasta 1-17 godina.

Drugi specifični teški oblici infekcija

Ciprofloksacin je opravdano koristiti u drugim teškim oblicima infekcija u skladu sa zvaničnim vodičima ili nakon pažljive procene koristi i rizika kada se ne može koristiti druga terapija ili nakon neuspeha konvencionalne terapije i ukoliko mikrobiološke analize potvrde osetljivost na ovaj antibiotik.

Upotreba ciprofloksacina u drugim teškim oblicima infekcija, osim već pomenutih, nije ispitivana u kliničkim studijama i kliničko iskustvo je ograničeno. Iz tog razloga, savetuje se oprez prilikom lečenja pacijenata sa ovim infekcijama.

Preosetljivost

Preosetljivost i alergijske reakcije, uključujući anafilaksu i anafilaktoidne reakcije se mogu javiti nakon primene jedne doze (*videti odeljak 4.8*) i mogu ugroziti život. Ukoliko se javi ovakva reakcija, prekinuti lečenje ciprofloksacinom i primeniti adekvatnu medicinsku terapiju.

Muskuloskeletni sistem

Generalno, ciprofloksacin ne bi trebalo koristiti kod pacijenata koji su ranije imali poremećaj/oboljenje tetiva povezano sa lečenjem hinolonima. Međutim, u veoma retkim slučajevima, nakon mikrobiološke potvrde uzročnika i procene odnosa koristi i rizika, ciprofloksacin se može propisati ovim pacijentima za lečenje određenih težih oblika infekcija, posebno u slučaju neuspeha standardne terapije ili bakterijske rezistencije, kada mikrobiološki podaci opravdavaju upotrebu ciprofloksacina.

Tendinitis i ruptura tetive

Prilikom upotrebe ciprofloksacina, čak i tokom prvih 48 sati od početka lečenja, može doći do pojave tendinitisa i rupture tetive (posebno Ahilove, ali i drugih), ponekad i obostrano. Zapaljenje i ruptura tetive se nekad mogu javiti i nekoliko meseci nakon prekida upotrebe ciprofloksacina. Rizik od tendinitisa i rupture tetive može biti povećan kod starijih pacijenata, pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenata sa presađenim čvrstim organima i pacijenata koji su istovremeno na terapiji kortikosteroidima. Zato se istovremena terapija kortikosteroidima mora izbegavati (*videti odeljak 4.8*).

Ukoliko se javi bilo koji znak tendinitisa (npr. bolni otok, zapaljenje), terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti i razmotriti drugu mogućnost lečenja. Voditi računa da zahvaćen ekstremitet bude u stanju mirovanja (npr. imobilizacija). Ako se pojave znaci tendinopatije, ne smeju se primenjivati kortikosteroidi. Ciprofloksacin sa oprezom treba upotrebiti kod pacijenata sa miastenijom gravis, jer može doći do pogoršanja simptoma (*videti odeljak 4.8*).

Aneurizma i disekcija aorte

U epidemiološkim studijama prijavljen je povećan rizik od pojave aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorohinolona, posebno kod starijih populacija.

Stoga se fluorohinoloni smeju primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i nakon razmatranja drugih terapijskih opcija kod pacijenata sa aneurizmatском bolešću u porodičnoj anamnezi, ili kod pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovana aneurizma i/ili disekcija aorte, ili kod kojih postoje drugi faktori rizika ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za aneurizmu i disekciju aorte (npr. *Marfan*-ov sindrom, vaskularni oblik *Ehlers-Danlos*-ovog sindroma, *Takayasu*-ov arteritis, arteritis džinovskih ćelija arterija, *Behçet*-ova bolest, hipertenzija, poznata ateroskleroza).

Pacijentima treba savetovati da se u slučaju iznenadnog bola u predelu abdomena, grudi ili leđa odmah obrate lekaru u hitnoj medicinskoj službi.

Poremećaji vida

Ukoliko se javi oštećenje vida ili se ispolji bilo kakav efekat na oči, potrebno je odmah konsultovati oftalmologa.

Fotosenzitivnost

Utvrđeno je da ciprofloksacin izaziva fotosenzitivne reakcije. Pacijentima treba savetovati da izbegavaju izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti ili UV zračenju tokom terapije ciprofloksacinom (*videti odeljak 4.8*).

Centralni nervni sistem

Poznato je da ciprofloksacin, kao i ostali hinoloni, može izazvati konvulzije ili sniziti prag za njihovu pojavu. Bilo je pojedinačnih izveštaja pojave *statusa epilepticus-a*. Ciprofloksacin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa poremećajima CNS-a, koji mogu biti predispozicija za nastanak konvulzija. U slučaju pojave konvulzija, terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti (*videti odeljak 4.8*).

Psihijatrijske reakcije se mogu javiti i nakon prve primene ciprofloksacina. U retkim slučajevima, depresija ili psihoze mogu progredirati do suicidalnih ideacija/misli i dovesti do pokušaja ili čak izvršenja samoubistva. U ovim slučajevima, treba prekinuti terapiju ciprofloksacinom.

Periferna neuropatija

Prijavljeni su slučajevi senzorne ili senzo-motorne polineuropatije koja uzrokuje paresteziju, hipoesteziju, dizesteziju ili slabost mišića kod pacijenata koji su na terapiji hinolonima/fluorohinolonima. Pacijente koji su na terapiji ciprofloksacinom treba savetovati da pre nastavka lečenja obaveste svog lekara ako se jave simptomi neuropatije, kao što su bol, osećaj žarenja, bockanje, utrnulost, i/ili slabost, kako bi se sprečio razvoj potencijalno ireverzibilnog stanja (*videti odeljak 4.8*).

Kardiološki poremećaji

Potreban je oprez kada se fluorohinoloni, uključujući i ciprofloksacin, primenjuju kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za prolongaciju QT intervala, kao što su, na primer:

- kongenitalni produženi QT interval
- istovremena primena lekova za koje se zna da produžuju QT interval (npr. antiaritmici iz klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici)
- nekorigovan disbalans elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija)
- srčana oboljenja (npr. srčana slabost, infarkt miokarda, bradikardija).

Stariji pacijenti i osobe ženskog pola mogu biti više osetljive na QT-prolongaciju izazvanu lekovima. Stoga je potreban oprez kod upotrebe fluorohinolona, uključujući i ciprofloksacin, kod ovih grupa pacijenata.

(*Videti odeljak 4.2 Stariji pacijenti, kao i odeljke 4.5, 4.8 i 4.9*).

Disglukemija

Kao i prilikom primene ostalih hinolona, može doći do promene koncentracije glukoze u krvi, uključujući hipoglikemiju i hiperglikemiju (*videti odeljak 4.8*), posebno kod dijabetičara na terapiji oralnim antidijabetikom (npr. glibenklamid) ili insulinom. Prijavljeni su slučajevi hipoglikemijske kome. Stoga je neophodno pažljivo praćenje nivoa glukoze kod dijabetičara.

Gastrointestinalni sistem

Pojava teške i uporne dijareje tokom ili nakon završetka lečenja (uključujući i nekoliko nedelja nakon lečenja) može ukazati na kolitis prouzrokovan upotrebom antibiotika (opasan po život sa mogućim fatalnim ishodom), koji zahteva hitnu terapiju (*videti odeljak 4.8*). U ovim slučajevima, neophodno je odmah prekinuti lečenje ciprofloksacinom i primeniti adekvatnu terapiju. Kontraindikovana je primena antiperistaltičkih lekova.

Bubrežni i urinarni sistem

Prijavljeni su slučajevi kristalurije udruženi sa upotrebom ciprofloksacina (*videti odeljak 4.8*). Pacijenti koji su na terapiji ciprofloksacinom treba da budu dobro hidrirani. Trebalo bi izbegavati prekomernu alkalizaciju urina.

Oštećena funkcija bubrega

S obzirom na to da se ciprofloksacin u velikoj meri izlučuje u nepromenjenom obliku putem bubrega, potrebno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kao što je opisano u *odeljku 4.2*, da bi se izbegla pojava neželjenih dejstava zbog akumulacije leka.

Hepatobilijarni sistem

Prilikom upotrebe ciprofloksacina su zabeleženi slučajevi hepatičke nekroze i po život opasne insuficijencije jetre (*videti odeljak 4.8*). U slučaju pojave bilo kakvih znakova i simptoma oboljenja jetre (kao što su anoreksija, žutica, tamna prebojenost urina, svrab, bol u abdomenu), lečenje treba prekinuti.

Deficit glukoza-6- fosfat dehidrogenaze

Kod pacijenata sa deficitom glukoza-6 fosfat dehidrogenaze bilo je slučajeva pojave hemolitičkih reakcija. Kod ovih pacijenata bi trebalo izbegavati primenu ciprofloksacina, osim ukoliko je procenjeno da korist prevazilazi potencijalni rizik za njegovu primenu. U ovom slučaju, potrebno je pratiti znake eventualne potencijalne pojave hemolize.

Rezistencija

U toku ili nakon lečenja ciprofloksacinom, mogu se izolovati bakterije koje pokazuju rezistenciju na ciprofloksacin, sa ili bez klinički vidljivih znakova superinfekcije. Naročit rizik postoji u slučaju produženog lečenja, u slučaju terapije nozokomijalnih infekcija i/ili infekcija uzrokovanih *Staphylococcus*-om i *Pseudomonas* spp.

Citohrom P450

Ciprofloksacin inhibira CYP1A2 i tako može povećati serumske koncentracije istovremeno primenjenih supstanci koje se metabolišu preko ovog enzima (npr. teofilin, klopazapin, olanazapin, ropinirol, tizanidin, duloksetin, agomelatin). U skladu sa tim, pacijente koji uzimaju ove lekove istovremeno sa ciprofloksacinom, neophodno je pažljivo pratiti radi kliničkih znakova predoziranja, a može biti neophodno i određivanje serumskih koncentracija, posebno teofilina (*videti odeljak 4.5*). Istovremena primena tizanidina je kontraindikovana.

Metotreksat

Istovremena upotreba ciprofloksacina i metotreksata se ne preporučuje (*videti odeljak 4.5*).

Uticaj na laboratorijske analize

In vitro aktivnost ciprofloksacina na *Mycobacterium tuberculosis* može dati lažno negativne rezultate bakteriološkog ispitivanja u uzorcima uzetim od pacijenata koji su na terapiji ciprofloksacinom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj drugih proizvoda na ciprofloksacin

Lekovi za koje se zna da produžavaju QT interval

Ciprofloksacin, kao i druge fluorohionolone, treba sa oprezom koristiti kod pacijenata koji koriste lekove koji mogu produžiti QT interval (npr. antiaritmici iz klase Ia i III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotici) (videti odeljak 4.4).

Stvaranje helatnih kompleksa

Istovremena oralna upotreba ciprofloksacina i lekova i suplemenata minerala koji sadrže polivalentne katjone (npr. kalcijum, magnezijum, aluminijum, gvožđe), polimera koji vezuju fosfate (npr. sevelamer ili lantanum karbonat), sukralfata ili antacida, kao i lekova sa visokim puferskim kapacitetom (npr. didanozin tablete), koje sadrže magnezijum, aluminijum ili kalcijum, redukuju resorpciju ciprofloksacina. U skladu s tim, ciprofloksacin treba primenjivati 1-2 sata pre, ili najmanje 4 sata posle primene ovih lekova. Ovo ograničenje se ne odnosi na primenu antacida koji pripadaju grupi blokatora H₂-receptora.

Hrana i mlečni proizvodi

Kalcijum iz obroka ne utiče značajno na resorpciju. Međutim, u toku lečenja ciprofloksacinom treba izbegavati istovremenu upotrebu mlečnih proizvoda ili napitaka obogaćenim mineralima (npr. mleko, jogurt, kalcijumom obogaćen sok od pomorandže) zbog mogućeg smanjenja resorpcije ciprofloksacina.

Probenecid

Probenecid utiče na renalnu ekskreciju ciprofloksacina. Istovremena upotreba probenecida i ciprofloksacina povećava serumske koncentracije ciprofloksacina.

Metoklopramid

Metoklopramid ubrzava resorpciju ciprofloksacina (primenjenog oralnim putem) što dovodi do kraćeg vremena za dostizanje maksimalnih koncentracija u plazmi. Nisu zapaženi efekti na bioraspoloživost ciprofloksacina.

Omeprazol

Istovremena primena ciprofloksacina i proizvoda koji sadrže omeprazol, dovodi do blagog smanjenja vrednosti C_{max} i PIK ciprofloksacina.

Uticaj ciprofloksacina na druge lekove

Tizanidin

Tizanidin se ne sme uzimati istovremeno sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.3). U kliničkoj studiji rađenoj na zdravim ispitanicima, zapaženo je povećanje koncentracija tizanidina u serumu (sedmostruko povećanje C_{max}; opseg: 4-21 put; desetostruko povećanje parametra PIK; raspon: 6-24 puta) kada je primenjivan istovremeno sa ciprofloksacinom. Povećane vrednosti serumskih koncentracija tizanidina mogu potencirati hipotenzivne i sedativne efekte.

Metotreksat

Renalni tubularni transport metotreksata može biti inhibiran istovremenom primenom ciprofloksacina, potencijalno dovodeći do porasta koncentracije metotreksata u plazmi i povećanog rizika od toksičnih reakcija izazvanih metotreksatom. Istovremena upotreba metotreksata i ciprofloksacina se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Teofilin

Istovremena primena ciprofloksacina i teofilina može dovesti do neželjenog porasta koncentracije teofilina u serumu. To može voditi pojavi neželjenih dejstava uzrokovanih teofilinom koja u retkim slučajevima mogu ugroziti život ili biti fatalna. U toku istovremene primene neophodno je praćenje serumskih koncentracija teofilina i po potrebi redukcija doze teofilina (videti odeljak 4.4).

Drugi derivati ksantina

Kod istovremene primene ciprofloksacina i kofeina ili pentoksifilina (oksipentifilina), prijavljene su povećane serumske koncentracije ovih derivata ksantina.

Fenitoin

Istovremena primena ciprofloksacina i fenitoina može dovesti do povećanja ili redukcije vrednosti serumskih koncentracija fenitoina. Potrebno je praćenje serumskih koncentracija.

Ciklosporin

Primećeno je prolazno povećanje koncentracije serumskog kreatinina prilikom istovremene primene lekova koji sadrže ciprofloksacin i ciklosporin. Zbog toga je potrebno dva puta nedeljno kontrolisati koncentraciju kreatinina u serumu kod ovih pacijenata.

Antagonisti vitamina K

Istovremena primena ciprofloksacina sa antagonistom vitamina K može pojačati njegovo antikoagulantno dejstvo. Rizik može da varira u zavisnosti od vrste infekcije, starosti i opšteg statusa pacijenta, tako da je uticaj fluorohinolona na povećanje parametra INR ("international normalised ratio") teško proceniti. Preporučuje se često praćenje INR-a tokom i kratko nakon koadministracije ciprofloksacina i oralnih antikoagulantnih proizvoda (antagonista vitamina K, kao što su varfarin, acenokumarol, fenprokumon ili fluindion).

Duloksetin

U kliničkim studijama je pokazano da istovremena upotreba duloksetina i snažnih inhibitora CYP450 1A2 izoenzima kao što je fluvoksamin, može dovesti do povećanja parametra PIK i C_{max} duloksetina. Iako nema dostupnih kliničkih podataka o mogućim interakcijama sa ciprofloksacinom, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primene (videti odeljak 4.4).

Ropinirol

Kliničko ispitivanje je pokazalo da istovremena upotreba ropinirola sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom izoenzima CYP450 1A2, dovodi do povećanja C_{max} i PIK ropinirola za 60%, odnosno 84%, tim redom. Stoga se preporučuje praćenje dozno-zavisnih neželjenih dejstava i adekvatno prilagođavanje doze ropinirola, tokom i neposredno nakon perioda istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Lidokain

Pokazano je da kod zdravih ispitanika istovremena primena lekova koji sadrže lidokain sa ciprofloksacinom, umerenim inhibitorom CYP450 1A2 izoenzima, redukuje klirens intravenskog lidokaina za 22%. Iako se terapija lidokainom dobro podnosi, nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom može doći do interakcije i pojave neželjenih dejstava.

Klozapin

Nakon istovremene primene 250 mg ciprofloksacina i klozapina tokom 7 dana, serumske koncentracije klozapina i N-desmetilklozapina su bile povećane za 29%, odnosno 31%. Savetuje se kliničko praćenje i adekvatno podešavanje doze klozapina u toku i kratko nakon istovremene primene sa ciprofloksacinom (videti odeljak 4.4).

Sildenafil

C_{max} i AUC sildenafil su bili povećani približno dva puta kod zdravih ispitanika nakon oralne primene doze 50 mg istovremeno sa 500 mg ciprofloksacina. Iz tog razloga, prilikom istovremenog propisivanja ciprofloksacina sa sildenafilom, treba uzeti u obzir korist i rizike terapije.

Agomelatin

U kliničkim studijama je dokazano da fluvoksamin, kao snažan inhibitor CYP450 1A2 enzima, značajno inhibira metabolizam agomelatina dovodeći do 60 puta veće izloženosti agomelatinu. Iako nisu dostupni klinički podaci koji ukazuju na moguću interakciju sa ciprofloksacinom, koji je umereni inhibitor CYP450 1A2, mogu se očekivati slični efekti nakon istovremene primene (videti "Citohrom P450" u odeljku 4.4).

Zolpidem

Istovremena primena ciprofloksacina može povećati vrednosti zolpidema u krvi, tako da se istovremena primena ne preporučuje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni podaci o upotrebi ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ili znakova na fetalne/neonatalne toksičnosti. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti. Kod mladunaca i još nerođenih životinja primećeno je da izlaganje hinolonima imalo efekte na nezrelu hrskavicu, pa se zbog toga ne može isključiti štetni efekat ovog leka na oštećenje zglobne hrskavice kod jedinki kod kojih nije završen razvoj kao i štetan efekat na zglobnu hrskavicu kod nezrelog ljudskog organizma/fetusa (*videti odeljak 5.3*).

Kao mera predostrožnosti, potrebno je izbegavati upotrebu ciprofloksacina tokom trudnoće.

Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u mleko dojilja. Zbog potencijalnog rizika od oštećenja zglobova, ciprofloksacin ne treba koristiti tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zbog neuroloških efekata, ciprofloksacin može uticati na brzinu reakcije, pa sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su nauzeja i dijareja.

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju leka ciprofloksacina (oralna, intravenska i sekvencijalna terapija) su klasifikovana po kategorijama učestalosti javljanja data u niže navedenoj tabeli. Prilikom procenjivanja učestalosti uzeti su podaci prijavljeni i kod oralne i kod intravenske primene leka.

Klasa sistema organa	Česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Veoma retka ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Superinfekcija gljivicima			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Eozinofilija	Leukopenija Anemija Neutropenija Leukocitoza Trombocitopenija Trombocitemija	Hemolitička anemija Agranulocitoza Pancitopenija (životno ugrožavajuća) Depresija koštane srži (životno ugrožavajuća)	
Poremećaji imunskog sistema			Alergijske reakcije Alergijski	Anafilaktička reakcija	

			edem/angioedem	Anafilaktički šok (životno ugrožavajući)(<i>videti odeljak 4.4</i>) Reakcija slična serumskoj bolesti	
Endokrini poremećaji					Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperglikemija Hipoglikemija, (<i>videti odeljak 4.4</i>)		Hipoglikemijska koma (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Psihijatrijski poremećaji*		Psihomotorna hiperaktivnost/ agitacija	Konfuzija ili dezorijentacija Anksiozne reakcije Neuobičajeni snovi Depresija (potencijalno kulminira sa suicidalnim ideacijama/mislama ili pokušajem suicida i sucidom) (<i>videti odeljak 4.4</i>) Halucinacije	Psihoteične reakcije (potencijalno kulminiraju sa suicidalnim ideacijama/mislama ili pokušajem suicida i sucidom) (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Manija (uključujući hipomaniju)
Poremećaji nervnog sistema*		Glavobolja Vrtoglavica Poremećaj sna Poremećaj čula ukusa	Parestezije i disestezije Hipoestezije Tremor Konvulzije (uključujući <i>status epileptikus</i> , <i>videti odeljak 4.4</i>) Vertigo	Migrena Poremećaj koordinacije Poremećaj hoda Poremećaji olfaktornog nerva Intrakranijalna hipertenzija i <i>pseudotumor cerebri</i>	Periferna neuropatija i polineuropatija (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Poremećaji oka*			Poremećaj vida (npr. diplopija)	Poremećaj prepoznavanja boja	
Poremećaj uha i labirinta*			Tinitus Gubitak sluha/Oštećenje sluha		
Kardiološki poremećaji			Tahikardija		Ventrikularna aritmija, <i>"torsades de pointes"</i> (prijavljeni uglavnom kod pacijenata sa faktorima rizika za produženje QT intervala), produženje QT intervala na EKG-u (<i>videti</i>

					<i>odeljke 4.4 i 4.9)</i>
Vaskularni poremećaji			Vazodilatacija Hipotenzija Sinkopa	Vaskulitis	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Dispneja (uključujući astmatična stanja)		
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja Dijareja	Povraćanje Gastrointestinalni i bol u stomaku Dispepsija Flatulencija	Kolitis kao posledica upotrebe antibiotika (veoma retko sa mogućim fatalnim ishodom)(<i>videti odeljak 4.4</i>)	Pankreatitis	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti transaminaza Povećane vrednosti bilirubina	Oštećenje funkcije jetre Holestatski ikterus Hepatitis	Nekroza jetre (veoma retko progredira do insuficijencije jetre koja ugrožava život) (<i>videti odeljak 4.4</i>)	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Raš Pruritus Urtikarija	Fotosenzitivne reakcije (<i>videti odeljak 4.4</i>)	Petehije <i>Erythema multiforme</i> <i>Erythema nodosum</i> <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> (potencijalno životno ugrožavajući) Toksična epidermalna nekroliza (potencijalno životno ugrožavajuća)	Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva *		Mišićno-skeletni bol (npr. bolovi ekstremiteta, bol u leđima, bol u grudima) Artralgija	Mijalgija Artritis Povećan tonus mišića i grčevi	Mišićna slabost Tendinitis Ruptura tetive (predominantno Ahilove)(<i>videti odeljak 4.4</i>) Egzarcebacija simptoma miastenije gravis (<i>videti odeljak 4.4</i>)	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Oštećenje funkcije bubrega	Bubrežna insuficijencija Hematurija Kristalurijska (<i>videti odeljak 4.4</i>) Tubulointersticijski nefritis		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu		Astenija Groznica	Edem Znojenje		

primene*			(hiperhidroza)		
Ispitivanja		Porast vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećane vrednosti amilaze		Povećane vrednosti INR (kod pacijenata koji se leče antagonistima vitamina K)

* Vezano za primenu hinolona i fluorohinolona zabeleženi su vrlo retki slučajevi dugotrajnih (koje traju mesecima ili godinama), onesposobljavajućih i potencijalno ireverzibilnih ozbiljnih neželjenih dejstava koja zahvataju različite klase organskih sistema organa i čula, ponekad i više njih (uključujući reakcije kao što su tendinitis, ruptura tetive, artralgiya, bol u ekstremitetima, poremećaj hoda, neuropatije povezane s parestezijom, depresija, umor, narušeno pamćenje, poremećaji spavanja i oštećenje sluha, vida, čula ukusa i mirisa), u nekim slučajevima nezavisno od prethodno prisutnih faktora rizika (*videti odeljak 4.4*).

Pedijatrijska populacija

Incidenca artropatija (artralgiya, artritis), navedena prethodno, se odnosi na podatke prikupljene u studijama na odraslim osobama. Kod dece, prijavljeno je da se artropatija često javlja (*videti odeljak 4.4*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranost, sa blagim simptomima toksičnosti, javila se prilikom upotrebe 12 g. Prijavljeno je da akutna predoziranost sa 16 g. uzrokuje akutnu bubrežnu insuficijenciju.

Simptomi predoziranosti su vrtoglavica, tremor, glavobolja, zamor, konvulzije, halucinacije, konfuzija, nelagodnost u abdomenu, oštećenje funkcije bubrega i jetre, kao i kristaluriya i hematurija. Bilo je i slučajeva reverzibilne bubrežne toksičnosti.

Pored rutinskih urgentnih mera, kao što je ventrikularno pražnjenje praćeno primenom medicinskog uglja, potrebno je praćenje bubrežne funkcije, praćenje urinarnog pH i po potrebi povećanje aciditeta radi prevencije kristaluriye. Potrebno je održavati dobru hidrataciju pacijenta. Antacidi koji sadrže kalcijum i magnezijum teorijski mogu redukovati resorpciju ciprofloksacina kod predoziranja.

Samo mali deo ciprofloksacina (<10%) se može eliminisati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju. Potrebno je sprovesti EKG monitoring, zbog moguće prolongacije QT intervala.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: fluorohinoloni

ATC šifra: J01MA02

Mehanizam dejstva

Ciprofloksacin je fluorohinolonski antibiotik, koji antibakterijsku aktivnost ostvaruje inhibicijom tip II topoizomeraze (DNA-giraze) i topoizomeraze IV, koje su neophodne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (FK/FD)

Efikasnost uglavnom zavisi od odnosa između maksimalne koncentracije leka u serumu (C_{max}) i minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ciprofloksacina za određenu bakteriju, kao i odnosa između površine ispod krive (PIK) i MIC.

Mehanizam rezistencije

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može biti stečena kroz postepen proces određivanja mesta mutacije na DNK girazi i topoizomerazi IV. Stepenu ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je različit. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije generalno dovode do kliničke rezistencije na veliki broj ili sve aktivne supstance iz te grupe.

Rezistencija nastala usled nepropustljivosti i/ili aktivnog mehanizma izbacivanja aktivne supstance iz ćelije (efluks pumpama), može imati različiti efekat na osetljivost na fluorohinolone, koji zavisi od fizičko-hemijskih svojstava samih fluorohinolona, ali i od afiniteta bakterijskog transportnog sistema za svaku aktivnu supstancu. Svi *in vitro* mehanizmi rezistencije su često primećeni i kod kliničkih izolata. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao promena propustljivosti membrane (česta kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi mogu uticati na osetljivost na ciprofloksacin.

Prijavljena je plazmidima posredovana rezistencija kodirana *qnr*-genima.

Spektar bakterijske aktivnosti

Date su granične vrednosti koncentracija („breakpoints”) na osnovu kojih se definišu osetljive, srednje osetljive i rezistente vrste bakterija:

EUCAST preporuke

Mikroorganizmi	Osetljivost	Rezistencija
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/L}$	$R > 0,125 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,03 \text{ mg/L}$
Granične vrednosti koncentracija bez obzira na vrstu*	$S \leq 0,25 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

1 *Staphylococcus* spp.- granične vrednosti koncentracija za ciprofloksacin se odnose na terapiju velikim dozama

*Granične vrednosti bez obzira na vrstu su određene uglavnom na osnovu FK/FD podataka i nezavisne su od minimalnih inhibitornih koncentracija za specifične vrste. Koriste se u slučaju terapije vrsta za koje nisu date granične vrednosti koncentracija, ali ne i za vrste za koje se ne preporučuju testovi osetljivosti.

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i u vremenu za pojedine vrste, pa su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, posebno u slučaju lečenja teških oblika infekcija. Po potrebi, treba potražiti stručni savet u slučaju kad je učestalost lokalne rezistencije takva da je efikasnost leka kod nekih tipova infekcija dovedena u pitanje.

Vrste grupisane po osetljivosti na ciprofloksacin (za *Streptococcus species* videti odeljak 4.4):

<u>Uobičajeno osetljive bakterije</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Mobiluncus</i> <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<u>Bakterije kod kojih se može javiti stečena rezistencija na ciprofloksacin</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. * (2) <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

Prirodno rezistentne bakterije
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> Izuzetak su gore navedeni <u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
*Klinička efikasnost u odobrenim indikacijama za osetljive vrste dokazana u kliničkim studijama +Stepen rezistencije $\geq 50\%$ u jednoj ili više zemalja EU (§) Prirodna srednja osetljivost u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije (1)Sprovedene su studije na eksperimentalnim životinjama inficiranim inhalacijom spora <i>Bacillus anthracis</i>; studije su pokazale da primena antibiotika ubrzo nakon ekspozicije omogućavaju ispoljavanje bolesti, ukoliko je terapija kreirana tako da smanjuje broj spora kod organizama ispod infektivne doze. Preporučena doza kod ljudi se bazira prvenstveno na <i>in vitro</i> osetljivosti, i na eksperimentalnim podacima dobijenim na životinjama, uz ograničene podatke kod ljudi. Dvomesечna terapija odraslih pacijenata ciprofloksacinom primenjenim oralnim putem u dozi od 500 mg dva puta dnevno, se smatra efikasnom u prevenciji infekcije antraksa kod ljudi. Ordinirajući lekar treba da se pridržava nacionalnih i/ili internacionalnih zvaničnih dokumenata koji se odnose na terapiju antraksa. (2)Meticilin-rezistentni <i>S.aureus</i> veoma često pokazuje istovremenu rezistenciju na fluorohinolone. Stepен rezistencije na met icilin je oko 20-50% među svim stafilokokama i obično je veći u bolničkim izolatima.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene tableta, u pojedinačnoj dozi od 250 mg, 500 mg i 750 mg, ciprofloksacin se resorbuje brzo i obimno, uglavnom u tankom crevu, dostižući maksimalnu koncentraciju u serumu 1-2 sata kasnije. Pojedinačna doza od 100-750 mg izaziva dozno-zavisnu maksimalnu koncentraciju u serumu (C_{max}) između 0,56 i 3,7 mg/L. Koncentracije leka u serumu se povećavaju proporcionalno sa povećanjem doza do 1000 mg.

Apsolutna bioraspoloživost je približno 70-80%.

Pokazano je da oralna doza od 500 mg primenjivana na svakih 12 sati daje vrednost parametra. Površina ispod krive koja pokazuje odnos koncentracije i vremena (PIK) u serumu ekvivalentan površini ispod krive koja se dobija nakon intravenske infuzije 400 mg ciprofloksacina, date duže od 60 minuta, na svakih 12 sati.

Distribucija

Vezivanje ciprofloksacina za proteine plazme je malo (20-30%). Ciprofloksacin je prisutan u plazmi, uglavnom u nejonizovanom obliku i ima veliki volumen distribucije u ravnotežnom stanju, od 2-3 L/kg telesne mase. Ciprofloksacin dostiže velike koncentracije u različitim tkivima kao što su pluća (epitelijalna tečnost, alveolarni makrofagi, tkivo uzeto za biopsiju), sinusi, inflamirane lezije (tečnost plika nakon ujeda španske mušice) i urogenitalni trakt (urin, prostata, endometrijum) gde ukupna koncentracija prevazilazi one koje se dostižu u plazmi.

Metabolizam

Detektovana su četiri metabolita koja su prisutna u niskim koncentracijama: desetileneciprofloksacin (M1), sulfociprofloksacin (M2), oksociprofloksacin (M3) i formilciprofloksacin (M4). Metaboliti *in vitro* pokazuju aktivnost u manjem stepenu u poređenju sa aktivnom supstancom.

Poznato je da je ciprofloksacin umereni inhibitor CYP450 1A2 izo-enzima.

Eliminacija

Ciprofloksacin se najvećim delom izlučuje u nepromenjenom obliku preko urina, a u manjem delu i preko fecesa. Poluvreme eliminacije iz seruma kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom je približno 4-7 sati.

Ekskrecija ciprofloksacina (% od doze)		
	Oralna primena	
	Urin	Feces
Ciprofloksacin	44,7	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

Renalni klirens je od 180-300 mL/kg/h, a ukupni klirens je 480-600 mL/kg/h. Ciprofloksacin podleže glomerularnoj filtraciji i tubularnoj sekreciji. Kod teškog oštećenja funkcije bubrega dolazi do povećanja poluvremena eliminacije ciprofloksacina do 12 sati.

Nerenalni klirens ciprofloksacina uglavnom čini aktivna transintestinalne sekrecija i metabolizam. Preko žuči se izluči 1% doze. Ciprofloksacin je prisutan u velikoj koncentraciji u žuči.

Pedijatrijski pacijenti

Farmakokinetički podaci kod pedijatrijskih pacijenata su ograničeni.

U studiji rađenoj na deci, C_{max} i PIK nisu bili zavisni od uzrasta (iznad 1 godine života). Nije zapaženo značajno povećanje C_{max} i PIK nakon višestrukog doziranja (10 mg/kg tri puta dnevno).

Kod desetoro dece sa teškom sepsom, C_{max} je iznosila 6,1 mg/L (u opsegu 4,6-8,3 mg/L) nakon jednočasovne intravenske infuzije 10 mg/kg kod dece uzrasta mlađeg od 1 godine u poređenju sa 7,2 mg/L (u opseg 4,7-11,8 mg/L) za decu uzrasta 1-5 godina. Vrednosti PIK bile su 17,4 mg*h/L (u opsegu 11,8-32,0 mg*h/L) i 16,5 mg*h/L (u opsegu 11,0-23,8 mg*h/L).

Ove vrednosti su unutar raspona prijavljenog kod odraslih osoba u terapijskim dozama. Bazirano na populacionim farmakokinetičkim analizama pedijatrijskih pacijenata sa različitim infekcijama, predviđeno srednje poluvreme eliminacije kod dece je približno 4-5 sati, a biološka raspoloživost oralne suspenzije varira u opsegu od 50 do 80%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne rizike kod ljudi, na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti pojedinačnih doza, toksičnosti ponavljanih doza, karcinogenog potencijala, ili reproduktivnom toksičnošću.

Kao i brojni drugi hinoloni, ciprofloksacin je fototoksičan kod životinja pri klinički relevantnim nivoima ekspozicije. Podaci o fotomutagenosti/fotokancerogenosti pokazuju slab fotomutageni i fotokancerogeni efekat ciprofloksacina *in vitro* i u eksperimentima na životinjama. Ovi efekti su bili uporedivi sa drugim inhibitorima giraze.

Artikularna tolerabilnost

Kao što je prijavljeno kod drugih inhibitora giraze, ciprofloksacin uzrokuje oštećenje velikih zglobova kod nepotpuno razvijenih životinja. Step en oštećenja hrskavice varira i zavisi od uzrasta, vrste i doze primenjenog leka. Oštećenje se može redukovati smanjenjem opterećenja zglobova. Studije na zre lim životinjama (pacovi, psi) nisu pokazale oštećenje hrskavice. U studiji na mladim *beagle* (kratkonogim) psima, ciprofloksacin je nakon dve nedelje terapije, primenjen u terapijskim dozama, prouzrokovao ozbiljno oštećenje zglobova, koje je bilo prisutno i nakon 5 meseci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Marocen, 250 mg, film tablete

Jezgro:

- Celuloza, mikrokristalna
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Povidon K25
- Kroskarmeloza-natrijum
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Oмотаč:

- Hipromeloza
- Talk
- Titan-dioksid E 171, C.I. 77891
- Propilenglikol

Marocen, 500 mg, film tablete

Jezgro film tablete:

- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Celuloza, mikrokristalna
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat
- Povidon K25
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza
- Titan-dioksid E 171, C.I. 77891
- Talk
- Propilenglikol.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

Marocen, 250 mg, film tablete

5 godina.

Marocen, 500 mg, film tablete

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Marocen, 250 mg, film tablete

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

Marocen, 500 mg, film tablete

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Marocen, 250 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVdC-Alu-blister) sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 10 film tableta i Uputstvo za lek.

Marocen, 500 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je jedan PVC/PVdC-Aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Marocen, 250 mg, film tablete: 515-01-00286-18-001

Marocen, 500 mg, film tablete: 515-01-01523-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Marocen, 250 mg, film tablete: 28.12.2002. / 26.02.2019.

Marocen, 500 mg, film tablete: 01.07.2004. / 28.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2019.