SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Marocen®, 3mg/mL, kapi za oči, rastvor
INN: ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora kapi za oči sadrži:

ciprofloksacin 3 mg
(u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzalkonijum-hlorid.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.
Bistar, bezbojan do svetložućkast rastvor i gotovo bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli, novorođenčad (od 0 do 27 dana), odojčad i mala deca (od 28 dana i do 23 meseca), deca (od 2 do 11 godina) i adolescenti (od 12 do 16 godina)

Ciprofloksacin je indikovan u terapiji ulkusa rožnjače i superficijalnih infekcija oka i adneksa, izazvanih osetljivim mikroorganizmima.

Potrebno je držati se zvaničnog vodiča o pravilnoj primeni antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli, novorođenčad (od 0 do 27 dana), odojčad i mala deca (od 28 dana i do 23 meseca), deca (od 2 do 11 godina) i adolescenti (od 12 do 16 godina)

Ulkus rožnjače
Lek Marocen, kapi za oči, rastvor, se moraju primenjivati u sledećim intervalima, uključujući i noć:
- prvog dana, po 2 kapi u obolelo oko svakih 15 minuta u toku prvih šest sati, zatim po 2 kapi svakih 30 minuta do kraja dana;
- drugog dana, ukapavati po 2 kapi u obolelo oko svakih sat vremena;
- od trećeg do četrnaestog dana, ukapavati po 2 kapi u obolelo oko na svaka četiri sata; ako je potrebno da se pacijent leči duže od četrnaest dana, režim doziranja će odrediti nadležni lekar.

Superficijalne infekcije oka
Uobičajena doza je 1 ili 2 kapi u obolelo oko, četiri puta dnevno. U slučaju težih infekcija, u toku prva dva dana treba ukapavati 1 ili 2 kapi na svaka dva sata, osim tokom spavanja.

Za obe indikacije maksimalno trajanje terapije iznosi 21 dan.
Doziranje kod dece starije od jedne godine je isto kao kod odraslih.

Deca
Bezbednost i efikasnost primene ciprofloksacin kapi za oči je ispitana kod 230 dece uzrasta od 0 do 12 godina. Nisu zabeležena ozbiljna neželjena dejstva kod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre
Nisu rađene studije u kojima je ciprofloksacin u obliku kapi za oči korišćen kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili jetre.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na ciprofloksacin ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav leka (pogledajte odeljak 6.1.)
- Preosetljivost na hinolone.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nakon skidanja zatvarača, ukoliko je prsten na bočici (koji predstavlja indikator prvog otvaranja) suviše labav, potrebno ga je ukloniti.

Lek je namenjen za okularnu upotrebu.

Kliničko iskustvo primene ciprofloksacin kapi za oči kod dece mlađe od 1 godine, naročito kod novorođenčadi, je veoma ograničeno. Ne preporučuje se primena ciprofloksacin kapi za oči kod novorođenčadi sa oftalmijom neonatorum, gonokoknog ili hlamidijalnog porekla, pošto nije ispitan u ovoj grupi pacijenata. Novorođenčad sa oftalmijom neonatorum treba lečiti odgovarajućom terapijom.

Za vreme primene ciprofloksacin kapi za oči treba uzeti u obzir mogućnost da dođe do rinofaringealne pasaže koja može dovesti do pojave i širenja bakterijske rezistencije.

Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosetljivosti (anafilaktičke), nekad i nakon prve doze, uočene su kod pacijenata koji su bili na sistemskoj terapiji hinolonima. Pojedine reakcije su bile praćene kardiovaskularnim kolapsom, gubitkom svesti, osećajem trnjenja, otokom ždrela ili lica, dispnejom, urtikarijom ili svrabom.
Samo kod malog broja pacijenata u istoriji bolesti bile su prisutne reakcije preosetljivosti (videti odeljak 4.8).

Ozbiljne alergijske reakcije na ciprofloksacin mogu zahtevati hitnu terapiju. Ukoliko je klinički indikovano obezbediti prohodnost disajnog puta i primeniti kiseonik.

Terapiju ciprofloksacinom treba prekinuti u slučaju prve pojave ospe na koži ili nekog drugog znaka preosetljivosti.

Kao i sa drugim antibakterijskim lekovima, produžena upotreba ciprofloksacina može dovesti do povećanog rasta rezistentnih bakterija ili gljivica. Ukoliko dođe do pojave superinfekcije, potrebno je uvesti odgovarajuću terapiju.

Kod sistemske primene fluorohinolona, uključujući i ciprofloksacin, posebno kod starijih pacijenata i onih koji su istovremeno lečeni kortikosteroidima, može se javiti zapaljenje i ruptura tetiva. Iz tog razloga, lečenje ciprofloksacin kapima za oči, treba prekinuti u slučaju pojave prvih znakova zapaljenja tetiva (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa ulkusom rožnjače i učestalom primenom ciprofloksacina lokalnim putem, primećeni su beli precipitati koji su se povlačili tokom dalje upotrebe leka. Pojava precipitata ne sprečava dalju upotrebu leka, niti štetno utiče na klinički tok ulkusa kao ni na funkciju vida. Do pojave precipitata obično dolazi u periodu

od 24 časa do 7 dana od započinjanja terapije, i nestaje neposredno po javljanju ili do 13 dana od započinjanja terapije.

Tokom terapije bakterijskih infekcija lekom Marocen kapi za oči, rastvor, ne treba nositi kontaktna sočiva. S tim u vezi pacijente savetovati da ne nose kontaktna sočiva u toku terapije ciprofloksacin kapima za oči.

Lek Marocen kapi za oči, rastvor sadrži pomoćnu supstancu 0,3 mg benzalkonijum-hlorid (konzervans) u svakih 5 mL rastvora, što je ekvivalentno 0,06 mg/mL. Benzalkonijum-hlorid mogu apsorbovati meka kontaktna sočiva i izazvati promenu boje mekih kontaktnih sočiva.
U slučaju da je pacijentima dozvoljeno nošenje kontaktnih sočiva, mora im se savetovati da uklone kontaktna sočiva pre upotrebe ovog leka i da sačekaju najmanje 15 minuta nakon primene leka pre njihovog ponovnog stavljanja. Benzalkonijum-hlorid može da izazove iritaciju oka, naročito ako pacijent ima suve oči ili poremećaj kornee.

Iz ograničeno dostupnih podataka, nema razlike u profilu neželjenih dejstava leka kod dece u poređenju sa odraslima. Uopšteno, oči kod dece pokazuju jaču reakciju na dati nadražaj od očiju odraslih. Iritacija očiju kod dece može uticati na održavanje primene terapije.

Zabeleženo je da benzalkonijum-hlorid uzrokuje iritaciju oka, simptome suvih očiju, i može uticati na suzni film i površinu rožniače. Treba ga oprezno primenjivati kod pacijenata sa suvim okom, i pacijenata kod kojih bi rožnjača mogla biti kompromitovana. Pacijente treba pratiti u slučaju produžene primene leka.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Specifična ispitivanja interakcija lekova nisu sprovedena sa ciprofloksacinom za oftalmološku primenu. S obzirom na to da je nakon lokalne primene ciprofloksacina u oko, mala sistemska koncentracija ciprofloksacina u krvi, mala je verovatnoća za pojavom interakcija među lekovima.
Ukoliko se u oko primenjuje više od jednog leka, lekove treba primenjivati sa najmanje 5 minuta razmaka. Masti za oči treba primeniti poslednje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost
Nisu sprovedene studije kod ljudi, kako bi se procenilo delovanje lokalno primenjenog ciprofloksacina na plodnost. Oralna primena ciprofloksacina na životinjama ne ukazuje na direktan štetan uticaj na plodnost.

Trudnoća
Nema adekvatnih podataka prilikom primene ciprofloksacin kapi za oči kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktnu reproduktivnu toksičnost. Očekuje se da je sistemska izloženost ciprofloksacinu nakon lokalne primene mala. Kao mera opreza poželjno je izbegavati upotrebu ciprofloksacin kapi za oči tokom trudnoće, sem ukoliko nije procenjeno da korist po majku prevazilazi potencijalni rizik za plod.

Dojenje
Oralno primenjen ciprofloksacin se izlučuje u majčino mleko. Nije poznato da li se ciprofloksacin izučuje u mleko dojilja nakon lokalne upotrebe u oko ili uho. Potencijalni rizik od neželjenih reakcija po novorođenče se ne može isključiti usled upotrebe ovog leka i iz tog razloga, potreban je oprez kada se ciprofloksacin primenjuje kod dojilja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ovaj lek nema nikakvog ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Privremeno zamućenje vida ili druge smetnje sa vidom mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Ukoliko nakon primene kapi u oči dođe do prolaznog zamućenja vida, pacijenti ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama sve dok ovi simptomi ne prođu.

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim studijama, najčešće prijavljene neželjene reakcije na lekove su nelagodnost u oku, disgeuzija i depoziti na rožnjači koji se javljaju, približno kod 6%, 3% i 3% pacijenata, respektivno.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjena dejstva vezana za primenu leka navedena su u daljem tekstu prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do < 1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe neželjenih dejstava leka, navedenih prema učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućem karakteru ozbiljnosti. Neželjene reakcije su primećene u toku kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja.
Prilikom upotrebe ciprofloksacina, kapi za oči, prijavljene su sledeće neželjene reakcije:

Klasa sistema organa	**Učestalost neželjenih reakcija**
Poremećaji imunskog sistema	*Retko:* preosetljivost
Poremećaji nervnog sistema	*Povremeno:* glavobolja *Retko:* vrtoglavica
Poremećaji oka	*Često:* depoziti na rožnjači, nelagodnost u oku, okularna hiperemija *Povremeno:* keratopatija, tačkasti keratitis, infiltrati na rožnjači, fotofobija, smanjena oštrina vida, edem kapka, zamućenje vida, bol u oku, suvoća oka, otoci oko očiju, svrab oka, pojačana lakrimacija, pojava sekreta u oku, kruste na ivicama očnih kapaka, eksfolijacija kapaka, edem konjunktive, eritem očnih kapaka *Retko:* okularna toksičnost, keratitis, konjunktivitis, defekt epitela rožnjače, diplopija, hipoestezija oka, astenopija, iritacija oka, inflamacija oka, hordeolum
Poremećaji uha i labirinta	*Retko:* bol u uhu
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	*Retko:* hipersekrecija paranazalnih sinusa, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	*Često:* disgeuzije
	Povremeno: mučnina
	Retko: dijareja, abdominalni bol
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Retko:* dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	*Nepoznato:* poremećaji i promene tetiva

Opis određenih neželjenih reakcija
Prilikom lokalne primene fluorohinolona (generalizovana) ospa, toksična epidermoliza, eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i urtikarija se javljaju veoma retko.
Ozbiljne i povremeno životno ugrožavajuće reakcije preosetljivosti (anafilaktičke reakcije), neke i nakon prve doze, su prijavljene kod pacijenata na sistemskoj terapiji hinolonima (videti odeljak 4.4). Pojedine reakcije su

bile praćene kardiovaskularnim kolapsom, gubitkom svesti, osećajem trnjenja, otokom ždrela ili lica, dispnejom, urtikarijom i svrabom.

Pri sistemskoj primeni ciprofloksacina, zabeležene su rupture tetiva ramena, ruku, Ahilove tetive ili drugih tetiva, koje su zahtevale hiruršku intervenciju ili su rezultirale produžavanjem vremena oporavka. Studije i postmarketinško iskustvo sa sistemski primenjenim ciprofloksacinom ukazuju da rizik od ovih ruptura može biti povećan kod pacijenata koji uzimaju kortikosteroide, posebno kod gerijatrijske populacije i kod pacijenata čije su tetive pod velikim opterećenjem, uključujući Ahilovu tetivu. Do sada, klinički i postmarketinški podaci nisu ukazali na jasnu povezanost između ciprofloksacin kapi za oči i poremećaja mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva.

U izolovanim slučajevima su nakon oftalmološke primene leka primećeni zamućen vid, smanjena oštrina vida i rezidue leka (videti odeljak 4.4).

Umerena do teška fototoksičnost je primećena kod pacijenata lečenih sistemskim hinolonima. Ipak, fototoksične reakcije prilikom upotrebe ciprofloksacina su povremene.

Primena u pedijatrijskoj populaciji
Bezbednost i efikasnost primene ciprofloksacina 3 mg/mL kao kapi za oči, je ispitivana kod 230-oro dece uzrasta od 0 do 12 godina. Nije bilo ozbiljnih neželjenih reakcija na lek u ovoj grupi pacijenata.

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

U slučaju predoziranja pri primeni leka u oko, kapi iz oka isprati mlakom vodom. Zbog karakteristika leka ne očekuju se toksični efekti nakon predoziranja lekom pri primeni u oko, ili u slučaju zadesnog gutanja sadržaja bočice.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko, fluorohinoloni, ostali antiinfektivni lekovi

ATC šifra: S01AE03

Mehanizam akcije
Ciprofloksacin, flurohinolonski antibiotik, ostvaruje svoje baktericidno dejstvo inhibicijom enzima DNK giraze, potrebnog za sintezu bakterijske DNK. Na ovaj način blokirana je transkripcija vitalnih informacija sa bakterijskih hromozoma što dovodi do inhibicije metabolizma bakterija.
Ciprofloksacin pokazuje snažnu *in vitro* antibakterijsku aktivnost protiv širokog spektra Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija.

Mehanizam rezistencije
Rezistencija na fluorohinolone, posebno na ciprofloksacin, zahteva značajne genetske promene u jednom ili više bitnih bakterijskih mehanizama: a) enzima za sintezu DNK¸ b) zaštite proteina, c) permeabilnosti ćelije, d) efluksa leka, ili e) plazmidom posredovane aminoglikozidne 6'-N-acetil transferaze, AAC (6')-Ib.

Fluorohinoloni, uključujući ciprofloksacin, se razlikuju u hemijskoj strukturi i mehanizmu dejstva od aminoglikozida, beta-laktamskih antibiotika, makrolida, tetraciklina, sulfonamida, trimetoprima i hloramfenikola. Iz tog razloga, organizmi rezistentni na te lekove mogu biti osetljivi na ciprofloksacin.

Granične vrednosti osetljivosti
Ne postoje zvanične granične vrednosti osetljivosti za oftalmološku primenu ciprofloksacina i iako se koriste granične vrednosti osetljivosti kod sistemske upotrebe, njihov značaj prilikom lokalne upotrebe je upitan. Prema EUCAST-u kliničke vrednosti MIK-a koje se koriste za ovaj antibiotik su sledeće:

Staphylococcus species	S≤1 mg/L, R≥1 mg/L
Streptococcus pneumoniae	S≤0,125 mg/L, R≥2 mg/L
Haemophilus influenzae	S≤0,5 mg/L, R≥0,5 mg/L
Moraxella catarrhalis	S≤0,5 mg/L, R≥0,5 mg/L
Pseudomonas aeruginosa	S≤0,5 mg/L, R≥1 mg/L

Osetljivost na ciprofloksacin
Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i sa vremenom za izabrane vrste pa su poželjni lokalni podaci o osetljivosti, posebno prilikom lečenja teških infekcija. Ukoliko je potrebno, potražiti savet stručnjaka ukoliko je prevalenca rezistencije takva da je uspeh lečenja makar u nekim infekcijama diskutabilan. Niže navedene bakterijske vrste su otkrivene u infekcijama spoljašnjih delova oka:

Uobičajeno osetljive vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikororganizmi
Corynebacterium accolens
Corynebacterium auris
Corynebacterium propinquum
Corynebacterium psudodiphtheriticum
Corynebacterium striatum
Staphylococcus aureus (meticilin osetljivi - MSSA)
Staphylococcus capitis
Staphylococcus epidermidis (meticilin osetljivi - MSSE)
Staphylococcus hominis
Staphylococcus saprophyticus
Staphylococcus warneri
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans grupa
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Acinetobacter species
Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis *Pseudomonas aeruginosa* *Serratia marcescens*
Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: *Staphylococcus aureus* (meticilin rezistenzni – MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (meticilin rezistentni - MRSE) *Staphylococcus lugdunensis* **Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi:** Nijedan **Ostali mikroorganizmi:** Nijedan
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: *Corynebacterium jeikium* **Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi:** Nijedan **Ostali mikroorganizmi:** Nijedan

5.2. Farmakokinetički podaci

Ciprofloksacin, kapi za oči, rastvor se brzo resorbuje u oko nakon lokalne okularne primene. Sistemske vrednosti leka nakon lokalne primene su male. Vrednosti leka u plazmi nakon primene 2 kapi 0,3% rastvora ciprofloksacina svaka 2 sata u trajanju od 2 dana, a zatim svaka 4 sata u trajanju od 5 dana je bio u opsegu od nemerljivih vrednosti (<1,0 nanograma/mL) do 4,7 nanograma/mL. Srednje vrednosti ciprofloksacina u plazmi koje su dobijene u ovoj studiji su približno 450 puta manje nego što je primećeno posle primene pojedinačne oralne doze ciprofloksacina od 250 mg. Farmakokinetika nakon sistemske primene ciprofloksacina je dobro proučena. Ciprofloksacin se široko distribuira u tkiva. Prividan volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1,7 do 5,0 L/kg. Vezivanje za proteine seruma je 20-40%. Poluvreme eliminacije iz seruma je 3-5 sati. I ciprofloksacin i njegova 4 primarna metabolita se izlučuju urinom i fecesom. Bubrežni klirens je oko 2/3 ukupnog klirensa plazme dok se ostatak eliminiše preko žuči i fecesa. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, poluvreme eliminacije ciprofloksacina je samo umereno produženo, jer se pojačavaju ekstrarenalni putevi eliminacije. Slično, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, poluvreme eliminacije je samo blago produženo.
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka prilikom upotrebe leka kod dece.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost na osnovu konvencionalnih studija bezbednosti, studija toksičnosti nakon ponovljenih doza, studija genotoksičnosti i karcinogenosti. Pretkliničke studije razvojne toksičnosti su primećene samo pri izloženosti dozama koje su veće od maksimalne izloženosti kod ljudi prilikom primene, ukazujući na mali klinički značaj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- manitol
- benzalkonijum-hlorid
- dinatrijum-edetat
- sirćetna kiselina, glacijalna
- natrijum-acetat, trihidrat
- hlorovodonična kiselina, koncentrovana
- natrijum-hidroksid
- voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.
Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja je 28 dana na temperaturi do 25 ºC.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 ºC, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati. Čuvati u dobro zatvorenoj bočici. Čuvati bočicu u uspravnom položaju.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od polietilena niske gustine (LDPE) sa kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE) i zatvaračem od polietilena visoke gustine (HDPE) sa prstenom koji predstavlja indikator prvog otvaranja (*„temper evident ring“*).
Bočica sadrži 5 mL rastvora.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica leka 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. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-01553-23-001

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

Datum prve dozvole: 25.07.2002.
Datum poslednje obnove dozvole: 28.12.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2023.