

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ципринол 100 mg/10 ml концентрат за раствор за инфузија

Ципринол 200 mg/100 ml раствор за инфузија

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

#### Концентрат за раствор за инфузија

10 ml од концентратот за раствор за инфузија (1 ампула) содржи 100 mg ципрофлоксацин, во облик на ципрофлоксацин лактат. 1 ml од концентратот за раствор за инфузија содржи 10 mg ципрофлоксацин, во облик на ципрофлоксацин лактат.

Екципиенс: натриум (0,0005 mmol/ml или 0,0115 mg/ml)

#### Раствор за инфузија

100 ml од растворот за инфузија (1 вијала) содржи 200 mg ципрофлоксацин, во облик на ципрофлоксацин лактат. 1 ml од растворот за инфузија содржи 2 mg ципрофлоксацин, во облик на ципрофлоксацин лактат.

Екципиенс: натриум (0,1571 mmol/ml или 3,6133 mg/ml)

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Концентратот е бистар, жолто-зелен по боја.

Раствор за инфузија.

Растворот е бистар жолто-зелен по боја.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Ципринол се употребува за терапија на следните инфекции (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

Пред започнување на терапијата, треба да се обрне посебно внимание на достапните информации за резистентност на ципрофлоксацин.

Треба да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибиотици.

#### Возрасни

- Инфекции на долниот респираторен тракт предизвикани од Грам-негативни бактерии:
  - егзацербации на хронична опструктивна пулмонална болест
- При акутни егзацербации на хронична опструктивна пулмонална болест лекот Ципринол треба да се употребува само кога не е соодветна друга антибактериска терапија која најчесто се препорачува за лекување на овие инфекции.
- бронхо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза или бронхиектаза
- пневмонија
- хроничен супуративен отитис медиа



- акутна егзацербација на хроничен синуситис, особено ако е предизвикан од Грам-негативни бактерии
- инфекции на уринарниот тракт
- Акутен пиелонефритис
- Комплицирани инфекции на уринарниот тракт
- Бактериски простатитис
- Инфекции на гениталниот тракт
- гонококен уретритис и цервицитис
- епидидимоорхитис, вклучувајќи и случаи предизвикани од *Neisseria gonorrhoeae*
- пелвична инфламаторна болест, вклучувајќи и случаи предизвикани од *Neisseria gonorrhoeae*
- инфекции на гастроинтестиналниот тракт (пример: дијареа која се јавува при патување)
- интра-абдоминални инфекции
- инфекции на кожата и меките ткива предизвикани од Грам-негативни бактерии
- малиген екстерен отитис
- инфекции на коските и зглобовите
- инхалација на антракс (профилактика по изложување и куративен третман)

Ципрофлоксацин може да се употребува за терапија кај пациенти со неутропенија и со треска кои се сомнителни за бактериска инфекција.

#### Деца и адолесценти

- бронхо-пулмонални инфекции при цистична фиброза предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa*
- комплицирани инфекции на уринарниот тракт и акутен пиелонефритис
- инхалација на антракс (профилактика по изложување и куративен третман)

Ципрофлоксацинот може исто така да се употребува и за терапија на тешки инфекции кај деца и адолесценти, кога се смета дека тоа е неопходно.

Терапијата треба да се започне само од лекари кои имаат искуство во третманот на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и адолесценти (погледнете во точките 4.4 и 5.1).

## 4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето се одредува зависно од видот, тежината и местото на инфекцијата, осетливоста на причинителот на ципрофлоксацин, реналната функција на пациентот и телесната тежина кај децата и адолесцентите.

Времетраењето на терапијата зависи од тежината на заболувањето и од клиничкиот и бактериолошкиот тек.

По интравенско започнување на терапијата може да се премине на перорална терапија (со таблети), доколку е клинички индуцирано по избор на лекарот. Интравенската терапија треба колку што е можно побрзо да премине во перорална терапија.

Во тешки случаи или ако пациентот не е способен да зема таблети (пациенти на парентерална исхрана), се препорачува терапијата да се започне со интравенска администрација на ципрофлоксацин се додека се воспостави можност за премин на перорална администрација.

При третман на инфекции предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci* може да има потреба од повисоки дози на ципрофлоксацин и истовремена администрација со други соодветни антибиотици.

При третман на некои инфекции (како пелвична инфламаторна болест, интра-абдоминални инфекции, инфекции кај пациенти со неутропенија и инфекции на коските и зглобовите), може

да има потреба од истовремена администрација со други соодветни антибиотици во зависност од микроорганизмите кои се вклучени.

### Возрасни

| Индикации                                                            |                                                                                                                                                                                | Дневна доза во mg                                | Вкупно времетраење на терапијата (вклучувајќи премин на перорална терапија колку е можно побрзо) |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| инфекции на долниот респираторен тракт                               |                                                                                                                                                                                | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | 7 до 14 дена                                                                                     |
| инфекции на горниот респираторен тракт                               | акутна егзацербација на хроничен синуситис                                                                                                                                     | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | 7 до 14 дена                                                                                     |
|                                                                      | хроничен супуративен отитис медиа                                                                                                                                              | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | 7 до 14 дена                                                                                     |
|                                                                      | малиген екстерен отитис                                                                                                                                                        | 400 mg три пати дневно                           | 28 дена до 3 месеци                                                                              |
| инфекции на уринарниот тракт (погледнете во точка 4.4)               | комплициран и некомплицирани пиелонефритис                                                                                                                                     | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | 7 до 21 дена, во посебни случаи може да продолжи подолго од 21 ден (како при абсцеси)            |
|                                                                      | простатитис                                                                                                                                                                    | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | 2 до 4 недели (акутни)                                                                           |
| инфекции на гениталниот тракт                                        | епидидимо-орхитис и пелвични инфламаторни заболувања како резултат на осетливи соеви на <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                           | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | најмалку 14 дена                                                                                 |
| инфекции на гастро-интестиналниот тракт и интра-абдоминални инфекции | дијареа предизвикана од бактериии вклучувајќи и <i>Shigella spp</i> , освен <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпириски третман на тешка дијареа која се јавува при патување | 400 mg два пати дневно                           | 1 ден                                                                                            |
|                                                                      | дијареа предизвикана од <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1                                                                                                                      | 400 mg два пати дневно                           | 3 дена                                                                                           |
|                                                                      | дијареа предизвикана од <i>Vibrio cholera</i>                                                                                                                                  | 400 mg два пати дневно                           | 3 дена                                                                                           |
|                                                                      | тифоидна треска                                                                                                                                                                | 400 mg два пати дневно                           | 7 дена                                                                                           |
|                                                                      | интра-абдоминални инфекции                                                                                                                                                     | 400 mg два пати дневно до 400 mg три пати дневно | 5 до 14 дена                                                                                     |



|                                                                                                                                                                                                                                          |                                               |                                                        |                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                          | предизвикани од<br>Грам-негативни<br>бактерии | пати дневно                                            |                                                                               |
| инфекции на кожата и меките ткива<br>предизвикани од Gram-негативни<br>бактерии                                                                                                                                                          |                                               | 400 mg два пати<br>дневно до 400 mg три<br>пати дневно | 7 до 14 дена                                                                  |
| инфекции на коските и зглобовите                                                                                                                                                                                                         |                                               | 400 mg два пати<br>дневно до 400 mg три<br>пати дневно | најмногу 3 месеци                                                             |
| инфекции кај пациенти со неутропенија<br>со треска кои се сомнителни на<br>бактериски инфекции. Ципрофлоксацин<br>треба да се администрира заедно со<br>соодветни антибиотици во согласност со<br>официјалните водичи.                   |                                               | 400 mg два пати<br>дневно до 400 mg три<br>пати дневно | Терапијата треба да се<br>продолжи во тек на целиот<br>период на неутропенија |
| Профилактика по инхалација на антракс и<br>куративен третман кај лица кај кои е<br>потребна парентерална терапија.<br>Администрацијата на лекот треба да<br>започне колку е можно побрзо по<br>очекуваното или докажаното<br>изложување. |                                               | 400 mg два пати<br>дневно                              | 60 дена од потврдувањето на<br>изложеноста на <i>Bacillus<br/>anthracis</i>   |

#### Педијатриска популација

| Индикации                                                                                                                                                                                                                                | Дневна доза во mg                                                                                                               | Вкупно времетраење на<br>третманот (вклучувајќи<br>премин на перорална<br>терапија колку е можно<br>побрзо) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бронхо пулмонални инфекции кај<br>пациенти со цистична фиброза                                                                                                                                                                           | 10 mg/kg телесна<br>тежина три пати<br>дневно со најмногу<br>400 mg по доза                                                     | 10 до 14 дена                                                                                               |
| комплицирани инфекции на уринарниот<br>тракт и акутен пиелонефритис                                                                                                                                                                      | 6 mg/kg телесна<br>тежина три пати<br>дневно до 10 mg/kg<br>телесна тежина три<br>пати дневно со<br>најмногу 400 mg по<br>доза  | 10 до 21 дена                                                                                               |
| Профилактика по инхалација на антракс и<br>куративен третман кај лица кај кои е<br>потребна парентерална терапија.<br>Администрацијата на лекот треба да<br>започне колку е можно побрзо по<br>очекуваното или докажаното<br>изложување. | 10 mg/kg телесна<br>тежина два пати<br>дневно до 15 mg/kg<br>телесна тежина два<br>пати дневно со<br>најмногу 400 mg по<br>доза | 60 дена од потврдувањето на<br>изложеноста на <i>Bacillus<br/>anthracis</i>                                 |
| останати тешки инфекции                                                                                                                                                                                                                  | 10 mg/kg телесна<br>тежина три пати<br>дневно со најмногу<br>400 mg по доза                                                     | според типот на инфекциите                                                                                  |

#### Геријатриски пациенти

Геријатриските пациенти треба да примаат доза која се одредува во зависност од тежината на инфекцијата и креатинин клиренсот на пациентот.

#### Ренални и хепатални нарушувања

Препорачана почетна доза и доза на одржување кај пациенти со нарушена ренална функција:

| Креатинин клиренс<br>[ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] | Серумски креатинин<br>[μmol/l] | Перорална доза<br>[mg]                 |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| >60                                                | <124                           | Погледнете во вообичаеното дозирање    |
| 30–60                                              | 124–168                        | 200–400 mg на секои 12 h               |
| <30                                                | >169                           | 200–400 mg на секои 24 h               |
| Пациенти на хемодијализа                           | >169                           | 200–400 mg на секои 24 h (по дијализа) |
| Пациенти на перитонеална дијализа                  | >169                           | 200–400 mg на секои 24 h               |

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб, не е потребно прилагодување на дозирањето.

Дозирањето кај деца со нарушена ренална и/или хепатална функција не беше испитувано.

#### Начин на администрација

Потребна е визуелна проверка на Ципринолот пред употреба. Не смее да се употребува ако инфузијата е замаглена.

Ципринолот треба да се администрира по пат на интравенска инфузија. Кај деца, инфузијата треба да трае 60 минути.

Кај возрасни пациенти, времето на инфузија е 60 минути за 400 mg/200 ml ципрофлоксацин раствор за инфузија и 30 минути за 200 mg/100 ml ципрофлоксацин растворот за инфузија. Бавна инфузија во голема вена ја намалува непријатноста на пациентот и ризикот за венска иритација.

Растворот за инфузија може да се дава или директно или по мешање со други компатибилни раствори за инфузија (погледнете во точка 6.2).

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активната супстанција, на други кинолони или на некој од експииенсите (погледнете во точка 6.1).

Истовремена администрација на ципрофлоксацин и тизанидин (погледнете во точка 4.5).

### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

Употребата на ципрофлоксацин треба да се избегнува кај пациенти кои доживеале сериозни несакани дејства во минатото при употреба на лекови кои содржат кинолони или флуорокинолони (погледнете во точка 4.8). Терапијата на овие пациенти со ципрофлоксацин треба да се започне само во отсуство на други опции за терапија и по внимателна проценка на односот ризик/бенефит (погледнете во точка 4.3).

#### Тешки инфекции и мешани инфекции со Грам-позитивни и анаеробни патогени

Монотерапијата со ципрофлоксацин не е соодветна за третман на тешки инфекции и инфекции кои може да се предизвикани од Грам-позитивни или анаеробни патогени. При инфекции од таков вид, ципрофлоксацинот мора да се администрира заедно со други соодветни антибиотици.

#### Стрептококни инфекции (вклучувајќи *Streptococcus pneumoniae*)

Не се препорачува употреба на ципрофлоксацинот за третман на стрептококни инфекции поради несоодветната ефикасност.



### Инфекции на гениталниот тракт

Епидидимоорхитис и пелвичните инфламаторни заболувања може да бидат предизвикани од изолати на *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на флуорокинолони.

За епидидимо-орхитис и пелвична воспалителна болест, емпириска употреба на цiproфлорксацин треба само да се земе во предвид во комбинација заедно со некој друг соодветен антибиотик (на пример цефалоспорин), освен ако е исклучено постоење на *Neisseria gonorrhoeae* резистентна на цiproфлорксацин. Доколку по терапија од 3 дена не се постигне клиничко подобрување, потребна е повторна евалуација на третманот.

### Инфекции на уринарниот тракт

Резистенција на флуорокинолони на *Escherichia coli* – најчест патоген кој е вклучен во инфекции на уринарниот тракт – варира низ Европската Унија. Лекарите кои препишуваат се советуваа да ги имаат во предвид локалните преваленци на резистенција на *Escherichia coli* на флуорокинолони.

### Интра-абдоминални инфекции

Постојат ограничени податоци за ефикасноста на цiproфлорксацинот во третманот на пост-хируршки интраабдоминални инфекции.

### Дијареа која се јавува при патување

При избор на цiproфлорксацин треба да се земат во предвид информациите за резистентноста на патогените на цiproфлорксацин во земјата која се посетува.

### Инфекции на коските и зглобовите

Цiproфлорксацинот треба да се употребува во комбинација со други антибиотици во зависност од резултатите од микробиолошкиот наод.

### Изложување на антракс преку вдишување.

Употребата кај луѓето е базирана на *in-vitro* податоците за осетливост и на експерименталните податоци кај животни заедно со ограничените податоци кај луѓето. Лекарите треба да ги имаат во предвид националните и/или меѓународните препораки (водичи) во врска со третманот на антракс.

### Педијатриска популација

Употребата на цiproфлорксацинот кај деца и адолесценти треба да биде во согласност со достапните официјални водичи. Терапија со цiproфлорксацин треба да се започне само од лекари кои имаат искуство во третманот на цистична фиброза и/или тешки инфекции кај деца и адолесценти.

Беше утврдено дека цiproфлорксацинот предизвикува артропатија на носечките зглобовите кај сеуште неразвиени животни. Податоците за безбедноста од рандомизираната двојно слепа студија за употреба на цiproфлорксацинот кај деца (цiproфлорксацин: n = 335, просечна возраст = 6,3 години; компаратори: n = 349, просечна возраст = 6,2 години; опсег на години = 1 до 17 години) покажаа инциденца на очекувана артропатија поврзана со лекот (забележана од клиничките знаци и симптоми поврзани со зглобовите) до ден +42 од 7,2% и 4,6%. Соодветно на тоа, инциденцата за појава на артропатија поврзана со лекот по следење од 1 година беше 9,0% и 5,7%. Зголемувањето на случаите на очекувана артропатија поврзана со лекот со текот на времето не беше статистички значајно помеѓу групите. Терапијата треба да се започне само по внимателна проценка на односот корист/ризик поради можните несакани дејства поврзани со зглобовите и/или околното ткиво (погледнете во точка 4.8).

### Бронхо-пулмонални инфекции кај цистична фиброза

Клиничките испитувања вклучија деца и адолесценти на возраст од 5–17 години. Искуството во третманот на деца на возраст помеѓу 1 и 5 години е повеќе ограничено.

### Комплицирани инфекции на уринарниот тракт и пиелонефритис

Терапија на инфекции на уринарниот тракт со ципрофлоксацин се препорачува кога не можат да се употребуваат други лекови и треба да се базира на резултатите од микробиолошкиот наод. Клиничките испитувања вклучија деца и адолесценти на возраст од 1–17 години.

### Други специфични тешки инфекции

Други тешки инфекции во согласност со официјалните водичи или по внимателна проценка на односот корист/ризик кога не можат да се употребуваат други лекови или по неуспех на конвенционалната терапија и кога микробиолошкиот наод може да ја оправда употребата на ципрофлоксацин.

Употребата на ципрофлоксацин за третман на други специфични тешки инфекции освен оние споменати погоре не беше испитувана во клинички студии и клиничкото искуство е ограничено. Поради тоа, се препорачува посебна претпазливост при третманот на пациенти со вакви инфекции.

### Хиперсензитивност

Реакции на хиперсензитивност и алергиски реакции, вклучувајќи и анафилактични и анафилатоидни реакции, може да се појават по употреба на единечна доза (погледнете во точка 4.8) и може да бидат живото-загрозувачки. Во таков случај, треба да се прекине терапијата со ципрофлоксацин и потребен е соодветен медицински третман.

### Продолжени, онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции

Пријавени се многу ретки случаи на продолжени (кои траат од неколку месеци или години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции кои зафаќаат различни, понекогаш и повеќе системи во телото (мускуло-скелетни, нервни, психијатриски и сетилни) кај пациенти кои се на терапија со кинолони и флуорокинолони независно од нивната возраст и претходно постоечки ризик фактори. Терапијата со ципрофлоксацин треба веднаш да се прекине при првите знаци или симптоми на било какво сериозно несакано дејство и на пациентите треба да им се укаже да се советуваат со својот лекар.

### Нарушување на видот

Доколку дојде до нарушување на видот или доколку дојде до било какво друго нарушување на очите, веднаш советувајте се со офтолмолог.

### Мускулно-скелетен систем

Вообичаено, ципрофлоксацинот не треба да се употребува кај пациенти со историја на заболувања/нарушувања на тетивите поврзани со терапијата со кинолони. Сепак, во многу ретки случаи, по микробиолошки наод на причинителот и проценка на односот корист/ризик, ципрофлоксацинот може да се препише кај овие пациенти за третман на одредени тешки инфекции, особено доколку дојде до неуспех по стандардната терапија или резистенција на бактерите каде што микробиолошкиот наод може да ја оправда употребата на ципрофлоксацин.

### Тендинитис и руптура на тетива

Тендинитис и руптура на тетивите (особено но не само кај Ахиловата тетива), понекогаш билатерални, може да се појават најрано во период од 48 часа од започнување на терапијата со кинолони и флуорокинолони и се пријавени дека настануваат дури и неколку месеци по прекин на терапијата (погледнете во точка 4.8). Ризикот за тендинитис и руптура на тетива е зголемен кај постари пациенти, пациенти со ренално нарушување, пациенти со трансплантиран орган, и оние третирани истовремено со кортикостероиди. Затоа, истовремена употреба на кортикостероиди треба да се избегнува.

При прв знак на тендинитис (како болно отекување, воспаление), терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине и треба да се смета на алтернативна терапија. Треба соодветно да се третир азасегнатиот екстремитетот на кој што се појавиле знаци на тендинитис. Кортикостероиди не треба да се употребуваат доколку се појават знаци на тендопатија.

### Пациенти со миастенија гравис

Ципрофлоксацин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со миастенија гравис, затоа што симптомите може да се влошат (погледнете во точка 4.8).

### Аортна анеуризма и дисекција, и регургитација на срцева валвула/некомпетенција

Епидемиолошките студии пријавуваат зголемен ризик за аортна анеуризма и дисекција, особено кај постари пациенти, и пациенти со аортна и митрална регургитација на валвула по терапија со флуорокинолони. Пријавени се случаи на аортна анеуризма и дисекција, понекогаш комплицирана со руптура (вклучително и фатални случаи), и регургитација/некомпетенција на било која срцева валвула кај пациенти кои се на терапија со флуорокинолони (погледнете во точка 4.8).

Затоа флуорокинолоните, треба да се употребуваат само по внимателна проценка на односот ризик/бенефит и по разгледување на друга терапевтска опција кај пациенти со позитивна фамилијарна историја на анеуризма или вродени болести на срцева валвула, и кај пациенти дијагностицирани со претходно постоечка аортна анеуризма и/или аортна дисекција или болест на срцевите валвули, или во присуство на други ризик фактори или предиспонирачки состојби

- за аортна анеуризма и дисекција и за регургитација/некомпетенција на срцева валвула (на пример нарушувања на сврзното ткиво како што е Марфан синдром или, Ехлерс-Данлос синдром, Тарнер синдром, Бехцет-ова болест, хипертензија, реуматоиден артритис) или дополнително.
- за аортна анеуризма или дисекција (на пример васкуларни нарушувања како што се Такајасу артеритис или артеритис на големи клетки, или позната атеросклероза, или Сјогрен синдром) или дополнително.
- за регургитација/некомпетенција на срцева валвула (на пример инфективен ендокардитис).

Ризикот за аортна анеуризма и дисекција, и нивна руптура може да биде исто така зголемен кај пациенти кои се на терапија истовремено со системски кортикостероиди.

Во случај на ненадејна болка во абдомен, во гради или во грбот, пациентите треба да се советуваат веднаш да отидат во болница во најблискиот оддел за итни случаи.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат медицинска грижа при појава на акутна диспнеа, нова појава на палпитации на срцето, или развој на едем во абдоменот или ниските делови на екстремитетите.

### Фотосензитивност

Беше утврдено дека ципрофлоксацин предизвикува фотосензитивни реакции. Пациентите кои земаат ципрофлоксацин треба да се советуваат да избегнуваат директно изложување на силна сончева светлина или на УВ зрачење за време на терапијата (погледнете во точка 4.8).

### Централен нервен систем

За кинолоните е познато дека предизвикуваат напади или го намалуваат прагот за напади. Беа забележани случаи на status epilepticus. Потребна е претпазливост при употреба на ципрофлоксацин кај пациенти со нарушувања на ЦНС кои може да бидат склони на напади. Доколку се појават напади, треба да се прекине терапијата со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.8).

### Психијатриски реакции

Психијатриски реакции може да се појават дури по првата администрација на ципрофлоксацин. Во многу ретки случаи, депресијата или психозата може да прогредираат до појава на суицидни идеи/мисли кои кулминираат во обид за самоубиство или самоубиство. Доколку дојде до појава на депресија, психотични реакции, мисли поврзани со самоубиство или однесување, терапијата со ципрофлоксацин треба да се прекине.

### Периферна неуропатија

Беа пријавени случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатија што резултира со парестезија, хипестезија, диестезија, или слабост кај пациенти кои се на терапија со кинолони и флуорокинолони. Пациентите кои се на терапија со ципрофлоксацин треба да се советуваат да го информираат нивниот лекар пред да продолжат со терапијата доколку се појават симптоми на невропатија, како што се: болка, печење, трнење, бесчувствителност и/или слабост, со цел да се спречи развој на потенцијално иреверзибилна состојба (погледнете во точка 4.8).

#### Срцеви нарушувања

Потребна е претпазливост при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и ципрофлоксацин кај пациенти со познати ризик фактори за пролонгација на QT интервалот како што се, на пример:

- Конгенитален синдром на долг QT интервал.
- Истовремена употреба на лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (Класа IA и III анти-аритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици).
- Некорегирани електролитен дисбаланс (на пример, хипокалемија, хипомагнезимија).
- Срцеви заболувања (како срцева слабост, миокарден инфаркт, брадикардија)

Постарите пациенти и жените може да бидат поосетливи на лекови кои го пролонгираат QT интервалот. Затоа, потребна е претпазливост при употреба на флуорокинолони, вклучувајќи го и ципрофлоксацин, кај овие популации.

#### Дисгликемија

Како и со други кинолони, пријавени се нарушувања на нивото на глюкоза во крвта, вклучително хипогликемија и хипергликемија (погледнете во точка 4.8), најчесто кај постари пациенти со дијабетес кои се на истовремена терапија со перорални хипогликемици (на пример, глибенкламид) или со инсулин. Пријавени се случаи на хипогликемична кома. Кај пациенти со дијабетес, се препорачува внимателно следење на нивото на глюкоза во крвта.

#### Гастроинтестинален систем

Појавата на тешка и перзистентна дијареа за време или по третманот (вклучувајќи и неколку недели по третманот) може да укажува на постоење на колитис асоциран со употреба на антибиотик (живото-загрозувачки со можен фатален исход) при кој има потреба од итен третман (погледнете во точка 4.8). Во такви случаи, терапијата со ципрофлоксацин треба веднаш да се прекине и да се започне соодветна терапија. Лекови кои ја намалуваат перисталтиката на цревата се контраиндицирани во оваа ситуација.

#### Ренален и уринарен систем

Беше забележана појава на кристалурија поврзана со употребата на ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.8). Пациентите кои примаат ципрофлоксацин треба да се добро хидрирани и да се избегнува прекумерна алкалност на урината.

#### Нарушена ренална функција

Ципрофлоксацинот во голема мера се излачува непроменет по ренален пат, затоа потребно е прилагодување на дозирањето кај пациентите со нарушена ренална функција како што е опишано во точка 4.2, за да се избегне зголемување на можните несакаани дејства поради акумулација на ципрофлоксацин.

#### Хепато-билијарен систем

При употреба на ципрофлоксацин беа забележани случаи на хепатална некроза и живото-загрозувачка хепатална слабост (погледнете во точка 4.8). Доколку се појават било какви знаци и симптоми на хепатално заболување (како анорексија, жолтица, темна урина, пруритус или осетливост во stomакот), терапијата треба да се прекине.

#### Дефифиција на глюкоза-6-фосфат дехидрогеназа



При употреба на ципрофлоксацин кај пациенти со дефифиција на глукоза-6-фосфат дехидрогеназа беа забележани хемолитични реакции. Треба да се избегнува употреба на ципрофлоксацинот кај овие пациенти освен кога се смета дека користа од терапијата го надминува можниот ризик. Во овој случај, потребно е да се следи можноста за појава на хемолиза.

#### Резистентност

За време на терапијата или по текот на терапијата со ципрофлоксацин, може да се изолираат бактерии кои покажуваат резистентност на ципрофлоксацин, со или без клинички видлива суперинфекција. Може да постои посебен ризик од селектирање на бактерии резистентни на ципрофлоксацин при продложено траење на третманот и кога се третираат болнички стекнати инфекции и/или инфекции предизвикани од *Staphylococcus* и *Pseudomonas species*.

#### Цитохром P450

Ципрофлоксацинот го инхибира CYP1A2 и на тој начин може да предизвика зголемена концентрација во серумот на истовремено администрираните супстанции кои се метаболизираат преку овој ензим (теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Затоа, потребно е внимателно следење на пациентите кои ги земаат овие супстанции истовремено со ципрофлоксацин заради можна појава на клинички знаци на предозирање и може да е неопходно одредување на концентрациите во серумот (на пример, на теофилин) (погледнете во точка 4.5). Коадминистрацијата на ципрофлоксацин со тизанидин е контраиндицирана.

#### Метотрексат

Не се препорачува истовремена употреба на ципрофлоксацин со метотрексат (погледнете во точка 4.5).

#### Интеракција со тестови

*In-vitro* активноста на ципрофлоксацинот против *Mycobacterium tuberculosis* може да даде лажно негативни резултати на бактериолошките тестови кај примероци од пациенти кои во исто време земаат ципрофлоксацин.

#### Реакција на местото на инјектирање

При интравенска администрација на ципрофлоксацинот беше забележана појава на локални реакции на местото на инјектирање. Овие реакции се почести ако времето на инфузија е 30 минути или пократко. Може да се појават како локални реакции на кожата кои брзо се повлекуваат по завршување на инфузијата. Последователна интравенска администрација не е контраиндицирана освен при повторна појава или влошување на ваквите реакции.

#### Посебни информации за некои од помошните супстанции

Концентратот за раствор за инфузија содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, односно во основа “нема натриум”.

1 ml од растворот за инфузија содржи 0,1571 mmol (или 3,61 mg) натриум. Ова треба да се има во предвид кај пациентите кои се на контролирана исхрана со намален внес на натриум (на пример, пациенти со конгестивна срцева слабост, ренална слабост, нефротичен синдром).

### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

Дејства на други лекови врз ципрофлоксацин:

#### Лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот

Потребна е претпазливост при употреба на ципрофлоксацин, како и другите флуорокинолони, кај пациенти кои примаат лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот (Класа IA и III анти-аритмици, трициклични антидепресиви, макролиди, антипсихотици) (погледнете во точка 4.4).

### Пробенецид

Пробенецид влијае врз реналната секреција на ципрофлоксацин. Кoadминистрацијата на пробенецид и ципрофлоксацин ја зголемува концентрацијата на ципрофлоксацин во серумот.

### Метоклопрамид

Метоклопрамид ја забрзува апсорпцијата на ципрофлоксацин (перорален) што резултира со пократко време за постигнување на максимална концентрација во плазмата. Не беше забележано дејство врз биорасположивоста на ципрофлоксацин.

### Омепразол

При истовремена администрација на ципрофлоксацин и лекови кои содржат омепразол настанува блага редукција на C<sub>max</sub> и AUC на ципрофлоксацин.

*Дејства на ципрофлоксацинот врз други лекови:*

### Тизанидин

Тизанидин не смее да се администрира заедно со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.3). Во една клиничка студија кај здрави лица, беше забележано зголемување на концентрација на тизанидин во серумот (зголемување на C<sub>max</sub>: 7-кратно, во опсег од 4 до 21 пати; зголемување на AUC: 10-кратно, во опсег од 6 до 24 пати) при истовремена администрација со ципрофлоксацин. Зголемената концентрација во серумот на тизанидин е поврзана со потенцирано хипотензивно и седативно дејство.

### Метотрексат

При истовремена администрација на ципрофлоксацин, може да дојде до инхибиција на реналниот тубуларен транспорт на метотрексат, што потенцијално води до зголемено ниво на метотрексат во плазмата и зголемен ризик за токсични реакции поврзани со метотрексат. Не се препорачува истовремена употреба (погледнете во точка 4.4).

### Теофилин

Истовремената администрација на ципрофлоксацин и теофилин може да предизвика несакано зголемување на концентрацијата на теофилин во серумот. Ова може да доведе до појава на несакани дејства предизвикани од теофилин кои во ретки случаи може да бидат животно-загрозувачки или фатални. За време на употребата на оваа комбинација, потребна е проверка на концентрацијата на теофилин во серумот и намалување на дозата на теофилин ако е потребно (погледнете во точка 4.4).

### Други деривати на ксантин

При истовремена администрација на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин), беа забележани зголемени концентрации во серумот на овие деривати на ксантин.

### Фенитоин

Истовремената администрација на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до зголемување или намалување на нивото на фенитоин во серумот, па затоа се препорачува внимателно следење на нивото на лекот.

### Циклоспорин

При истовремена администрација на ципрофлоксацин и лекови кои содржат циклоспорин, забележано е минливо покачување на концентрацијата на циклоспорин во серумот. Затоа, потребна е честа (два пати неделно) контрола на концентрацијата на циклоспорин во серумот кај овие пациенти.

### Антагонисти на Витамин К

Истовремената администрација на ципрофлоксацин со некој антагонист на Витамин К може да ги зголеми неговите антикоагулантни дејства. Ризикот може да варира во зависност од



постоечката инфекција, возраста и општата состојба на пациентот, па тешко е да се процени улогата на ципрофлоксацин во зголемувањето на INR (international normalised ratio). Потребно е често следење на INR за време и кратко по истовремената администрација на ципрофлоксацин со антагонист на витамин К (како варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

#### Дулоксетин

Во клиничките студии, беше утврдено дека истовремената употреба на дулоксетин со силни инхибитори на CYP450 1A2 изозимот, како што е флувоксамин, може да доведе до зголемување на AUC и C<sub>max</sub> на дулоксетин. Иако не се достапни клинички податоци за можна интеракција, слични дејства може да се очекуваат и по истовремена администрација со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.4).

#### Ропинирол

Во клиничка студија беше утврдено дека истовремената употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изозимот, резултира со зголемување на C<sub>max</sub> и AUC на ропинирол за 60% и 84%, соодветно. За време и кратко по истовремената администрација со ципрофлоксацин, се препорачува следење на несаканите дејства поврзани со ропинирол и соодветно прилагодување на дозирањето (погледнете во точка 4.4).

#### Лидокаин

Кај здрави лица беше покажано дека употребата на медицински производи кои содржат лидокаин заедно со ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изозимот, го намалува клиренсот на интравенскиот лидокаин за 22%. Иако терапијата со лидокаин беше добро толерирана, по истовремена администрација може да се појави интеракција со ципрофлоксацин поврзана со несакани дејства.

#### Клозапин

По истовремена администрација на 250 mg ципрофлоксацин со клозапин во тек на 7 дена, концентрациите на клозапин и N-десметилклозапин во серумот беа зголемени за 29% и 31%, соодветно. Се препорачува клинички надзор и соодветно прилагодување на дозирањето на клозапин за време и кратко по истовремената администрација со ципрофлоксацин (погледнете во точка 4.4).

#### Силденафил

Вредностите за C<sub>max</sub> и AUC на силденафил беа просечно двократно зголемени кај здрави лица по давање на перорална доза од 50 mg истовремено со 500 mg ципрофлоксацин. Затоа, потребна е претпазливост при препишување на ципрофлоксацин истовремено со силденафил земајќи ги во предвид ризиците и бенефитите.

#### Агомелатин

Во клинички студии, беше демонстрирано дека флувоксамин, како силен инхибитор на CYP450 1A2 изоењзимот, значително го инхибира метаболизмот на агомелатин што резултира со 60-пати зголемување на експозиција со агомелатин. Иако не се достапни клинички податоци за можни интеракции со ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2, слични дејства може да се очекуваат по истовремена администрација ('Цитохром P450' во делот 'Предупредувања и посебни мерки на претпазливост').

#### Золпидем

Ко-администрација на ципрофлоксацин може да го зголеми нивото во крвта на золпидем, затоа истовремена употреба не се препорачува.

## **4.6 Бременост и лактација**

### Бременост

Достапните податоци за администрацијата на ципрофлоксацин кај бремени жени не укажуваат на малформации или фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Студиите на животни не укажуваат на постоење на директни или индиректни штетни дејства во однос на репродуктивната токсичност. Кај јувенилни и пренатални животни изложени на кинолони беа забележани дејства врз несозреаната рскавица, па затоа не може да се исклучи дека лекот може да предизвика оштетување на артикуларната рскавица кај човековиот незрел организам/фетус (погледнете во точка 5.3).

Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употреба на ципрофлоксацин за време на бременост.

### Лактација

Ципрофлоксацинот се излачува во мајчиното млеко. Поради можниот ризик за оштетување на зглобовите, не се препорачува употреба на ципрофлоксацин за време на доене.

## 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Поради неговите невролошки дејства, ципрофлоксацин може да има влијание врз реактивноста. На тој начин, може да ја наруши способноста за возење или за ракување со машини.

## 4.8 Несакани дејства

Најчесто забележани несакани дејства се гадење и дијареа.

Подолу се наведени несаканите дејства добиени од клиничките студии и постмаркетиншкото набљудување со ципрофлоксацин (перорална, интравенска и последователна терапија) поделени по категории на честота.

Анализата на честота ги зема во предвид податоците и од пероралната и од интравенската администрација на ципрофлоксацин.

| Група на системи на органи            | Чести<br>$\geq 1/100$ to<br>$< 1/10$ | Помалку<br>чести<br>$\geq 1/1\ 000$ to<br>$< 1/100$ | Ретки<br>$\geq 1/10\ 000$ to<br>$< 1/1\ 000$                                                     | Многу ретки<br>$< 1/10\ 000$                                                                                                                                 | Непозната<br>честота (не<br>може да се<br>утврди од<br>достапните<br>податоци) |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                 |                                      | микотични<br>супер-<br>инфекции                     |                                                                                                  |                                                                                                                                                              |                                                                                |
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем |                                      | еозинофилија                                        | леукопенија,<br>анемија,<br>неутропенија,<br>леукоцитоза,<br>тромбоцитопенија,<br>тромбоцитемија | хемолитична<br>анемија,<br>агрануло-<br>цитоза,<br>панцитопенија<br>(живото-<br>загрозувачка),<br>депресија на<br>коскената срж<br>(живото-<br>загрозувачка) |                                                                                |
| Нарушувања на имунолошкиот            |                                      |                                                     | алергиска реакција,<br>алергиски едем /<br>ангиоедем                                             | анафилактич-<br>на реакција,<br>анафиллак-                                                                                                                   |                                                                                |

|                                        |  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     |                                                                   |
|----------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| систем                                 |  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                      | тичен шок<br>(живото-загрозувачка)<br>(погледнете во точка 4.4),<br>реакција слична на серумска болест                                                              |                                                                   |
| Ендокрини нарушувања                   |  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                     | Синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон (SIADH) |
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната |  | Намален апетит                                                     | Хипергликемија, хипогликемија (погледнете во точка 4.4)                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                     | Хипогликемична кома (погледнете во точка 4.4)                     |
| Психијатриски нарушувања*              |  | психомоторна хиперактивност / агитација                            | конфузија и дезоријентација, анксиозност, абнормални соништа, депресија (можна е кулминација во суицидални идеи/мисли или обиди за самоубиство и самоубиство) (погледнете во точка 4.4), халуцинации | психотични реакции (можна е кулминација во суицидални идеи/мисли или обиди за самоубиство и самоубиство) (погледнете во точка 4.4)                                  | маниа, хипоманиа                                                  |
| Нарушувања на нервниот систем*         |  | главоболка, зашеметеност, нарушено спиење, нарушено сетило за вкус | парестезија и дисестезија, хипоестезија, тремор, напади (вклучувајќи статус епилептикус) (погледнете во точка 4.4), вертиго                                                                          | мигрена, нарушена координирација, нарушен од, нарушувања на олфакторниот нерв, интракранијална хипертензија, атаксија, хиперестезија, грчење, и псеудогумор персери | периферна невропатија, полинеуропатија (погледнете во точка 4.4)  |
| Нарушувања на очите*                   |  |                                                                    | нарушувања на видот (диплопија)                                                                                                                                                                      | невообичаена перцепција на боите                                                                                                                                    |                                                                   |
| Нарушувања на ушото и                  |  |                                                                    | тинитус, губиток на слухот / оштетен                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                   |

|                                                                |                    |                                                                                     |                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ушниот<br>лабиринт*                                            |                    |                                                                                     | слух                                                                                                                                   |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |
| Срцеви<br>нарушувања**                                         |                    |                                                                                     | тахикардија                                                                                                                            |                                                                                                                                           | вентрикуларна аритмија, torsades de pointes (забележано претежно кај пациенти со ризик фактори за пролонгација на QT интервалот), пролонгација на QT интервалот видлива на ЕКГ (погледнете во точките 4.4 и 4.9) |
| Васкуларни<br>нарушувања**                                     |                    |                                                                                     | вазодилатација, хипотензија, синкопа                                                                                                   | васкулитис                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                  |
| Респираторни,<br>торакални и<br>медијастинални<br>и нарушувања |                    |                                                                                     | диспнеа<br>(вклучувајќи<br>астматска состојба)                                                                                         |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |
| Гастро-<br>интестинални<br>нарушувања                          | гадење,<br>дијареа | повраќање,<br>гастроинтестинална и<br>абдоминална<br>болка,<br>диспесија,<br>гасови | Дијареа асоцирана со антибиотици вклучително псевдомембранозен колитис (многу ретко со можни фатални исходи) (погледнете во точка 4.4) | панкреатитис                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |
| Хепато-<br>билијарни<br>нарушувања                             |                    | покачени<br>трансаминази,<br>покачен<br>билирубин                                   | хепатални<br>нарушувања,<br>холестатски<br>иктерус, хепатитис                                                                          | хепатална<br>некроза<br>(многу ретко<br>прогредира до<br>живото-<br>загрозувачка<br>хепатална<br>слабост)<br>(погледнете во<br>точка 4.4) |                                                                                                                                                                                                                  |
| Нарушувања<br>на кожата и<br>поткожното<br>ткиво               |                    | исип,<br>пруритус,<br>уртикарија                                                    | фотосензитивни<br>реакции<br>(погледнете во<br>точка 4.4)                                                                              | петехии,<br>еритема<br>мултиформе<br>минор,<br>еритема<br>подозум,<br>Стивенс-                                                            | акутна<br>генерализирана<br>егзантематозна<br>пустулоза<br>(AGEP),<br>реакција на                                                                                                                                |

|                                                                     |  |                                                                                             |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |  |                                                                                             |                                                                                                     | Донсон-ов синдром (потенцијално живото-загрозувачки), токсична епидермална некролиза (потенцијално живото-загрозувачка)                                                                      | лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)                |
| <b>Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво*</b> |  | мускулно-скелетна болка (болка во екстремитетите, болка во грбот, градна болка), артралгија | мијалгија, артритис, зголемен тонус во мускулите и грчеви                                           | мускулна слабост, тендинитис, руптура на тетивите (предоминантно на Ахиловата тетива) (погледнете во точка 4.4), егзацербација на симптомите на мијастенија гравис (погледнете во точка 4.4) |                                                                   |
| <b>Ренални и уринарни нарушувања</b>                                |  | ренално оштетување                                                                          | ренална слабост, хематурија, кристалурија (погледнете во точка 4.4), тубулоинтерстицијален нефритис |                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
| <b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација*</b>    |  | астенија, покачена телесна температура                                                      | едем, потење (хиперхидроза)                                                                         |                                                                                                                                                                                              |                                                                   |
| <b>Испитувања</b>                                                   |  | зголемување на алкалната фосфатаза во крвта                                                 | покачена амилаза                                                                                    | покачена липаза                                                                                                                                                                              | зголемен INR (кај пациенти третирани со антагонисти на Витамин К) |

\*многу ретки случаи на пролонгирани (по неколку месеци и години), онеспособувачки и потенцијално иреверзибилни сериозни несакани реакции кои се јавуваат кај повеќе системи, понекогаш мултипли системи на класи на органи и на сетила (вклучително реакции како што се тендинитис, руптура на тетива, артралгија, болка во екстремитетите, нарушување на одот, неуропатија асоцирана со парестезија, депресија, замор, нарушена меморија, нарушен сон, и нарушено сетило за слух, вид, вкус, и мирис) се пријавени при употреба на кинолони и флуорокинолони во некои случаи независно од претходно постоечки ризик фактори

(погледнете во точка 4.4).

**\*\*** Случаи на аортна анеуризма и дисекција, понекогаш комплицирана со руптура (вклучително фатални случаи), и регургитација/некомпетенција на некоја од срцевите валвули се пријавени кај пациенти кои се на терапија со флуорокинолони (погледнете во точка 4.4).

Следните несакани дејства имаат категорија на повисока честота во подгрупите на пациенти кои примаат интавенска или последователна (од интравенска на перорална) терапија:

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Чести</b>         | повраќање, минливо зголемување на трансаминазите, несп                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Помалку чести</b> | тромбоцитопенија, тромбоцитемија, конфузија и дезоријентација, халуцинации, парестезија и дисестезија, напади, вертиго, нарушувања на видот, губиток на слухот, тахикардија, вазодилатација, хипотензија, минливо хепатално оштетување, холестатски иктерус, ренална слабост, едеми |
| <b>Ретки</b>         | панцитопенија, депресија на коскената срж, анафилактичен шок, психотични реакции, мигрена, нарушувања на олфакторниот нерв, оштетен слух, васкулитис, панкреатитис, некроза на црниот дроб, петехии, руптура на тетивите                                                            |

#### Педијатриска популација

Инциденцата за артропатија (артралгија, артритис) , спомената погоре, се однесува на податоците собрани од студиите кај возрасни. Кај деца, забележана е честа појава на артропатија (погледнете во точка 4.4).

## 4.9 Предозирање

Предозирањето со 12 g предизвикува појава на благи симптоми на токсичност. Акутното предозирање со 16 g предизвикува акутна ренална слабост. Симптомите на предозирање вклучуваат зашеметеност, тремор, главоболка, замор, напади, халуцинации, конфузија, непријатно чувство во stomакот, ренални или хепатални нарушувања, како и кристалурија и хематурија. Беше забележана реверзибилна ренална токсичност.

Покрај рутинските итни мерки, како празнење на содржината од желудникот проследено со давање на медицински јаглен, се препорачува и следење на реналната функција, вклучувајќи ја рН на урината и ацидитетот, ако е потребно, за да се спречи кристалурија. Пациентите треба да се добро хидрирани. Антацидите кои содржат калциум или магнезиум може теоретски да ја намалат апсорпцијата на ципрофлоксацин при предозирања. Само мала количина на ципрофлоксацин (<10%) се елиминира со хемодијализа или со перитонеална дијализа.

Доколку дојде до предозирање, треба да се превземе симптоматски третман. Потребно е следење на ЕКГ заради можноста за пролонгација на QT интервалот.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Флуорокинолони, АТС код: J01MA02.

#### Механизам на дејство

Како флуорокинолонски антибиотик, бактериското дејство на ципрофлоксацинот се должи на инхибиција на тип II топоизомераза (DNA-гираза) и топоизомераза IV-ензимот, кои се потребни за репликација, транскрипција, поправка и рекомбинација на бактериската ДНК.

#### PK/PD однос



Ефикасноста претежно зависи од односот помеѓу максималната концентрација во серумот (C<sub>max</sub>) и минималната инхибиторна концентрација (MIC) на ципрофлоксацин за некој бактериски патоген и односот помеѓу површината под кривата (AUC) и MIC.

#### Механизам на резистенција

*In-vitro* резистенција на ципрофлоксацинот може да се стекне постепено преку мутации на целното место и кај ДНК гиразата и кај топоизомераза IV. Степенот на вкрстена резистентност помеѓу ципрофлоксацин и другите флуорокинолони е варијабилен. Поединечните мутации може да не резултираат со клиничка резистенција, но повеќекратните мутации претежно резултираат со клиничка резистенција на голем дел или на сите активни супстанции во класата. Непропустливоста и/или ефлукс механизмите на резистенција на активната супстанција може да имаат варијабилно дејство врз осетливоста на флуорокинолоните, што зависи од физичко-хемиските својства на различните активни супстанции во класата и од афинитетот на транспортните системи за секоја активна супстанција. Сите *in-vitro* механизми на резистенција се често забележани кај клиничките изолати.

Механизмите на резистенција кои ги инактивираат другите антибиотици, како што се пропустливите бариери (често кај *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлуксни механизми, може да влијаат врз осетливоста на ципрофлоксацин.

Беше забележана плазмид посредувана резистенција енциодирана од *qnr*-гените.

#### Спектар на антибактериска активност

Разграничување на осетливите соеви од оние со средна осетливост и од резистентните:

#### *EUCAST препораки*

| Микроорганизми                                    | Осетливи       | Резистентни    |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|
| <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</i>                                | S ≤ 0,5 mg/l   | R > 0,5 mg/l   |
| <i>Acinetobacter</i>                              | S ≤ 1 mg/l     | R > 1 mg/l     |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>           | 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  |
| Точки на пресврт кои не се поврзани со некој вид* | S ≤ 0,2 mg/l   | R > 0,5 mg/l   |

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.* – точките на пресврт за ципрофлоксацинот се однесуваат на терапија со високи дози.

\* Точките на пресврт кои не се поврзани со некој вид беа одредени претежно врз основа на PK/PD податоците и се независни од дистрибуциите на MIC кај одредени видови. Тие се употребуваат само за видовите на кои не им беше одредена точка на пресврт специфична за видот, а не кај оние каде не се препорачува тестирање на осетливоста.

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и со време за одредени видови и особено се потребни локални информации особено при третман на тешки инфекции. Ако е потребно, треба да се побара експертско мислење кога локалната преваленца за резистентност е таква што е доведена во прашање корисноста на лекот кај барем некои типови на инфекции.

Групирање на видовите според осетливоста на ципрофлоксацин (за *Streptococcus* species погледнете во точка 4.4)



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ВООБИЧАЕНО ОСЕТЛИВИ ВИДОВИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b><u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u></b><br><i>Bacillus anthracis</i> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u></b><br><i>Aeromonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Francisella tularensis</i><br><i>Haemophilus ducreyi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp. *<br><i>Shigella</i> spp. *<br><i>Vibrio</i> spp.<br><i>Yersinia pestis</i>                                                                                                                                                       |
| <b><u>Анаеробни микроорганизми</u></b><br><i>Mobiluncus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b><u>Други микроорганизми</u></b><br><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)<br><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)<br><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ВИДОВИ КАЈ КОИ СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БИДЕ ПРОБЛЕМ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b><u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u></b><br><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)<br><i>Staphylococcus</i> spp. * (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u></b><br><i>Acinetobacter baumannii</i> +<br><i>Burkholderia cepacia</i> + *<br><i>Campylobacter</i> spp. + *<br><i>Citrobacter freundii</i> *<br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> *<br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> *<br><i>Morganella morganii</i> *<br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> *<br><i>Proteus mirabilis</i> *<br><i>Proteus vulgaris</i> *<br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> *<br><i>Pseudomonas fluorescens</i><br><i>Serratia marcescens</i> * |
| <b><u>Анаеробни микроорганизми</u></b><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium acnes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b><u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u></b><br><i>Actinomyces</i><br><i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria monocytogenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b><u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b><u>Анаеробни микроорганизми</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Освен како што е наведено погоре                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b><u>Други микроорганизми</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>* Клиничка ефикасност беше утврдена за осетливи изолати при одобрените клинички индикации</p> <p>+ Стапка на резистентност <math>\geq 50\%</math> во една или повеќе ЕУ земји</p> <p>(\$): Природна умерена осетливост во отсуство на стекнат механизам на резистенција</p> <p>(1): Беа спроведени студии кај експериментални животни со инфекции поради инхалација на спори на <i>Bacillus anthracis</i>; овие студии покажаа дека антибиотиките дадени рано по изложувањето ја спречуваат појавата на болеста доколку третманот го намалува бројот на спори кај организмот кој е под влијание на инфективната доза. Препорачаната употреба кај луѓето се базира претежно на <i>in-vitro</i> осетливоста и на експериментални податоци кај животни заедно со ограничените податоци кај луѓето. Времетраењето на терапијата од два месеци кај возрасни со ципрофлоксацин даден перорално во доза од 500 mg две пати дневно, се смета за ефикасно за спречување на инфекција од антракс кај луѓето. Лекарот треба да ги земе во предвид националните и/или меѓународните препораки (водичи) во врска со терапијата на антракс.</p> <p>(2): Метицилин-резистентниот <i>S. aureus</i> многу често пројавува ко-резистентност со флуорокинолони. Стапката на резистенција на метицилин е приближно 20 до 50% помеѓу сите стафилококни видови и вообичаено е повисока кај изолати од болнички стекнати заболувања.</p> |

## 5.2 Фармакокинетика

### Апсорпција

По интравенска инфузија на ципрофлоксацин, просечна максимална концентрација во серумот беше постигната на крајот на инфузијата. Фармакокинетиката на ципрофлоксацин беше линеарна низ дозниот опсег до 400 mg интравенска администрација.

Споредбата помеѓу фармакокинетските параметри за два пати дневен и три пати дневен интравенски дозен режим покажа дека нема акумулација на ципрофлоксацин и неговите метаболити.

Интравенската инфузија на 200 mg ципрофлоксацин во тек на 60 минути или пероралната администрација на 250 mg ципрофлоксацин, двата давани на секои 12 часа, резултираа со еквивалентни вредности на AUC.

60-минутната интравенска инфузија на 400 mg ципрофлоксацин на секои 12 часа беше биоеквивалентна на 500 mg перорална доза на секои 12 часа во однос на AUC.

Интравенската доза од 400 mg администрирана во тек на 60 минути на секои 12 часа резултираше со  $C_{max}$  слична со онаа забележана со перорална доза од 750 mg.

60-минутната инфузија со 400 mg ципрофлоксацин на секои 8 часа е еквивалентна во однос на AUC вредноста на перорален режим од 750 mg даден на секои 12 часа.

### Дистрибуција

Врзувањето на ципрофлоксацинот со плазма протеините е ниско (20–30%). Ципрофлоксацинот е присутен во плазмата најмногу во нејонизиран облик и има голем волумен на рамнотежна дистрибуција од 2–3 l/kg телесна тежина. Ципрофлоксацинот достигнува високи концентрации во различни ткива како белите дробови (епителијална течност, алвеоларни макрофаги, ткиво од биопсија), синусите, воспалените лезии и урогениталниот тракт (урина, простата, ендометриум), се постигнуваат вкупни концентрации кои ги надминуваат оние во плазмата.

### Метаболизам

Беа забележани ниски концентрации на четири метаболити кои се идентификувани како: десетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). Метаболитите имаат *in-vitro* антимикробна активност, но во помал степен во споредба со почетната супстанција.

Познато е дека ципрофлоксацинот е умерен инхибитор на CYP450 1A2 изосзимите.

#### Елиминација

Ципрофлоксацинот во голема мера се излучува непроменет по ренален пат и во помал дел преку фецесот.

| Екскреција на ципрофлоксацин (% од дозата)   |                            |       |
|----------------------------------------------|----------------------------|-------|
|                                              | Интравенска администрација |       |
|                                              | Урина                      | Фецес |
| Ципрофлоксацин                               | 61,5                       | 15,2  |
| Метаболити (M <sub>1</sub> –M <sub>4</sub> ) | 9,5                        | 2,6   |

Реналниот клиренс е помеѓу 180 и 300 ml/kg/h и вкупниот клиренс од телото е помеѓу 480 и 600 ml/kg/h. Ципрофлоксацинот подлежи и на гломеруларна филтрација и на тубуларна секреција. Тешко нарушената ренална функција води до зголемен полу-живот на ципрофлоксацин до 12 h.

Нереналниот клиренс на ципрофлоксацинот се должи претежно на активната транс-интестинална секреција и метаболизам. 1% од дозата се излучува преку билијарен пат. Ципрофлоксацинот е присутен во жолчката во високи концентрации.

#### Педијатриски пациенти

Фармакокинетските податоци кај педијатриските пациенти се ограничени.

Во студиите кај деца, C<sub>max</sub> и AUC не беа зависни од возраста (на возраст над 1 година). Не беше забележано значајно зголемување на C<sub>max</sub> и AUC по повеќекратно дозирање (10 mg/kg три пати дневно).

Кај 10 деца со тешка сепса, C<sub>max</sub> беше 6,1 mg/l (во опсег од 4,6–8,3 mg/l) по 1-часовна интравенска инфузија со 10 mg/kg кај деца на возраст помали од 1 година во споредба со 7,2 mg/l (во опсег од 4,7–11,8 mg/l) за деца на возраст помеѓу 1 и 5 години.

Вредностите за AUC беа 17,4 mg\*h/l (во опсег од 11,8–32,0 mg\*h/l) и 16,5 mg\*h/l (во опсег од 11,0–23,8 mg\*h/l) во соодветните возрастни групи.

Овие вредности се во рамките на опсегот забележан кај возрасни при терапевтски дози. Врз основа на популациската фармакокинетска анализа на педијатриски пациенти со различни инфекции, предвидениот просечен полу-живот кај деца е 4–5 часа и биорасположивоста на пероралната суспензија се движи од 50 до 80%.

### **5.3 Предклинички податоци за сигурноста**

Неклиничките податоци утврдија дека нема посебна опасност за животни врз основа на конвенционалните студии за токсичност при еднократно дозирање и токсичност при повторено дозирање, канцероген потенцијал или токсичност за репродукција.

Како и голем број на други кинолони, ципрофлоксацинот е фототоксичен кај животни при клинички релевантно ниво на изложеност. Податоците за фототоксичност, фотоканцерогеност покажуваат слабо фотомутагено или фотоканцерогено дејство на ципрофлоксацинот *in vitro* и во експериментите со животни. Ова дејство беше компарабилно со дејството на другите гираза инхибитори.

#### Артикуларна толерабилност:



Како што е забележано и со другите гираза инхибитори, ципрофлоксацинот предизвикува оштетување на големите посечки зглобови кај сеуште неразвиени животни. Големината на оштетувањето на рекавицата зависи од возраста, видот и дозата; оштетувањето може да се намали со растеретување на зглобовите од тежина. Студиите со возрасни животни (стаорец, куче) не пронајдоа докази за лезии на рекавицата. Во една студија кај млади кучиња од расата Бигл, ципрофлоксацинот предизвика тешки артикуларни промени при терапевтски дози по терапија од две недели, кои беа сеуште видливи по 5 месеци.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на експоненси

#### Концентрат за раствор за инфузија:

млечна киселина

динатриум едетат

концентрирана хлороводородна киселина (E507) за прилагодување на pH вредноста вода за инјекции

#### Раствор за инфузија:

раствор на натриум лактат

натриум хлорид

концентрирана хлороводородна киселина (E507) за прилагодување на pH вредноста вода за инјекции

### 6.2 Инкомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи, освен оние споменати во точка 6.6.

Освен доколку не е потврдена компатибилност со други раствори/лекови, растворот за инфузија секогаш треба да се администрира посебно. Визуелните знаци на инкомпатибилност се преципитација, заматување и дисколорација.

Некомпатибилноста се појавува кај сите инфузионни раствори кои се физички или хемиски нестабилни на pH од растворот (на пример пеницилин, хепарински раствори), особено во комбинација со раствори кои се со алкална pH (pH на ципринол растворот е 3.9–4.5).

### 6.3 Рок на употреба

Концентрат за раствор за инфузија: 5 години.

Раствор за инфузија: 5 години.

### 6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

Не се потребни посебни услови за чување во однос на температурата за овој медицински производ.

### 6.5 Пакување

5 ампули со 10 ml концентрат за раствор за инфузија од 100 mg/10 ml, во кутија.

Вијала, гумено капаче, алуминиумско капаче: 100 ml раствор за инфузија од 200 mg/100 ml, во кутија.



## 6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Растворот за инфузија подготвувајте го веднаш пред употреба.

Ципринол растворот за инфузија е компатибилен со физиолошки солен раствор, Рингеров раствор, Хартманов раствор (Рингеров лактат), 50 mg/ml или 100 mg/ml раствор на глюкоза, 100 mg/ml раствор на фруктоза и 50 mg/ml раствор на глюкоза со 2,25 mg/ml NaCl или 4,5 mg/ml NaCl.

Концентратот за растворот за инфузија треба да се раствори со компатибилна течност за инфузија пред употреба. Најмалиот волумен е 50 ml.

Ципринолот не смее да се меша со инфузионни раствори и инјекции кои се физички или хемиски нестабилни на рН вредност од 3 до 4 (пеницилин, хепарин). Доколку пациентот треба истовремено да прими и некој друг лек, тој лек секогаш треба да се дава одделно од ципрофлоксацин.

## 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

## 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Ciprinol 100 mg/10 ml концентрат за раствор за инфузија: 11-875/2

Ciprinol 200 mg/100 ml раствор за инфузија: 15-6772/14

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение:

Ципринол 100 mg/10 ml концентрат за раствор за инфузија: 05.01.1995

Ципринол 200 mg/100 ml раствор за инфузија: 29.11.1999

Датум на последната обнова:

Ципринол 100 mg/10 ml концентрат за раствор за инфузија: 17.08.2016

Ципринол 200 mg/100 ml раствор за инфузија: 16.02.2015

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

2/2025

