

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ciprofloxacín Sandoz 500 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Ciprofloxacín Sandoz 500 mg filmom obalené tablety:*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg ciprofloxacínu (ako monohydrát ciprofloxacíniumchloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ciprofloxacín Sandoz 500 mg:

biele, podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a s označením „cip 500“ na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Ciprofloxacín Sandoz je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1). Pred začatím liečby sa má venovať zvláštna pozornosť dostupným informáciám o rezistencii voči ciprofloxacínu.

*Dospelí*

- infekcie dolných dýchacích ciest vyvolané gramnegatívnymi patogénmi:
  - exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc,
    - o pri exacerbácii chronickej obštrukčnej choroby pľúc sa ciprofloxacín má použiť len vtedy, ak sa považuje za nevhodné použiť iné antibiotikum, ktoré sa bežne odporúča na liečbu týchto infekcií.
  - broncho-pulmonálne infekcie pri cystickej fibróze alebo pri bronchiektázii,
  - pneumónia,
- chronický supuratívny zápal stredného ucha,
- akútna exacerbácia chronickej sínusitídy, najmä vyvolanej gramnegatívnymi baktériami,
- nekomplikovaná akútna cystitída,
  - o pri nekomplikovanej akútnej cystitíde sa ciprofloxacín má použiť len vtedy, ak sa považuje za nevhodné použiť iné antibiotikum, ktoré sa bežne odporúča na liečbu týchto infekcií.
- akútna pyelonefritída
- komplikovaná infekcia močových ciest
- bakteriálna prostatitída
- infekcie pohlavných orgánov

- gonokoková uretritída a cervicitída spôsobená citlivou *Neisseria gonorrhoea*
- epididymo-orchitída zahŕňajúca prípady vyvolané citlivou *Neisseria gonorrhoea*,
- zápalové ochorenie panvy, vrátane prípadov spôsobených citlivou *Neisseria gonorrhoea*.
- infekcie gastrointestinálneho traktu (napr. cestovateľská diarea),
- intraabdominálne infekcie,
- infekcie kože a mäkkých tkanív vyvolané gramnegatívnymi baktériami,
- malígny zápal vonkajšieho ucha,
- infekcie kostí a kĺbov,
- profylaxia invazívnych infekcií vyvolaných druhom *Neisseria meningitidis*,
- inhalačný antrax (profylaxia po expozícii a liečba).

Ciprofloxacín sa môže použiť pri liečbe neutropenických pacientov s horúčkou, ak sa predpokladá, že je zapríčinená bakteriálnou infekciou.

#### *Pediatrická populácia*

- broncho-pulmonálne infekcie vyvolané druhom *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou,
- komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída,
- inhalačný antrax (profylaxia po expozícii a liečba).

Ciprofloxacín sa môže použiť na liečbu závažných infekcií u detí a dospievajúcich, ak je to nevyhnutné.

Liečbu má začať len lekár so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy a/alebo závažných infekcií u detí a dospievajúcich (pozri časti 4.4 a 5.1).

Majú byť zohľadnené oficiálne odporúčania vzhľadom na primerané použitie antibiotík.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

Dávka závisí od indikácie, závažnosti a miesta infekcie, citlivosti mikroorganizmu (mikroorganizmov) na ciprofloxacín, renálnej funkcie pacienta a u detí a dospievajúcich od ich telesnej hmotnosti.

Dĺžka liečby závisí od závažnosti ochorenia a od klinického i bakteriologického postupu.

Liečba infekcií vyvolaných určitými baktériami (napr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* alebo *Staphylococci*) môže vyžadovať vyššie dávky ciprofloxacínu a súbežné podávanie iných vhodných antibiotík.

Liečba niektorých infekcií (napr. zápalové ochorenie panvy, intraabdominálne infekcie, infekcie u neutropenických pacientov a infekcie kostí a kĺbov) môže vyžadovať súbežné podávanie iných vhodných antibiotík v závislosti od konkrétnych patogénov.

*Dospelí*

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (prípadne zahrňajúca počiatočnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
Infekcie dolných dýchacích ciest		500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
Infekcie horných dýchacích ciest	Akútna exacerbácia chronickej sínusitídy	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
	Chronický supuratívny zápal stredného ucha	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
	Malígny zápal vonkajšieho ucha	750 mg dvakrát denne	28 dní až 3 mesiace
Infekcie močových ciest (pozri časť 4.4)	Nekomplikovaná akútna cystitída	250 mg dvakrát denne až 500 mg dvakrát denne	3 dni
		U premenopauzálnych žien sa môže použiť jednorazová dávka 500 mg	
	Komplikovaná cystitída, akútna pyelonefritída	500 mg dvakrát denne	7 dní
	Komplikovaná pyelonefritída	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	minimálne 10 dní, za určitých zvláštnych okolností (ako je absces) môže liečba pokračovať dlhšie ako 21 dní
	Bakteriálna prostatitída	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	2 až 4 týždne (akútna), 4 až 6 týždňov (chronická)
Infekcie pohlavných orgánov	Gonokoková uretritída a cervicitída spôsobená citlivou <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	jednorazová dávka 500 mg	1 deň (jednorazová dávka)
	Epididymo-orchitída a zápalové ochorenie panvy vrátane prípadov spôsobených citlivou <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	minimálne 14 dní

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (prípadne zahŕňajúca počiatočnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
Infekcie gastrointestinálneho traktu a intraabdominálne infekcie	Diarea vyvolaná patogénmi, vrátane druhov <i>Shigella</i> inými ako <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1 a empirická liečba závažnej cestovateľskej diarey	500 mg dvakrát denne	1 deň
	Diarea vyvolaná druhom <i>Shigella dysenteriae</i> typ 1	500 mg dvakrát denne	5 dní
	Diarea vyvolaná druhom <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvakrát denne	3 dni
	Tyfózna horúčka	500 mg dvakrát denne	7 dní
	Intraabdominálne infekcie vyvolané gramnegatívnymi baktériami	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	5 až 14 dní
Infekcie kože a mäkkých tkanív		500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
Infekcie kostí a kĺbov		500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	maximálne 3 mesiace
U neutropenických pacientov s horúčkou, u ktorej sa predpokladá, že je zapríčinená bakteriálnou infekciou. Ciprofloxacín sa má podávať súbežne s vhodným antibiotikom (antibiotikami) podľa oficiálnych odporúčaní.		500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	Terapia má pokračovať počas celého obdobia trvania neutropénie
Profylaxia invazívnych infekcií vyvolaných druhom <i>Neisseria meningitidis</i>		jednorazová dávka 500 mg	1 deň (jednorazová dávka)
Inhalačný antrax, profylaxia po expozícii a liečba ľudí, ktorým je možné podávať liek perorálne, ak je to klinicky vhodné. Podávanie lieku má začať hneď ako je to možné po suspektnej alebo potvrdennej expozícii.		500 mg dvakrát denne	60 dní po potvrdení expozície druhu <i>Bacillus anthracis</i>

*Pediatrická populácia*

<b>Indikácie</b>	<b>Denná dávka v mg</b>	<b>Celková dĺžka liečby (prípadne zahŕňajúca počiatočnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)</b>
Cystická fibróza	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne s maximálnou jednorazovou dávkou 750 mg	10 až 14 dní
Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída	10 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne až 20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne s maximálnou jednorazovou dávkou 750 mg.	10 až 21 dní
Inhalačný antrax, profylaxia po expozícii a liečba ľudí, ktorým je možné podávať liek perorálne, ak je to klinicky vhodné. Podávanie lieku má začať hneď ako je to možné po suspektnej alebo potvrdennej expozícii.	10 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne až 15 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne s maximálnou jednorazovou dávkou 500 mg.	60 dní po potvrdení expozície druhu <i>Bacillus anthracis</i>
Iné závažné infekcie	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne s maximálnou jednorazovou dávkou 750 mg.	podľa typu infekcie

*Starší pacienti*

Starší pacienti majú dostávať dávky v závislosti od závažnosti infekcie a od klirensu kreatinínu.

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene*

Odporúčané začiatočné a udržiavacie dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

<b>Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>sérový kreatinín (μmol/l)</b>	<b>perorálna dávka (mg)</b>
> 60	< 124	pozri zvyčajnú dávku
30-60	124 až 168	250-500 mg každých 12 hodín
< 30	> 169	250-500 mg každých 24 hodín
pacienti na hemodialýze	> 169	250-500 mg každých 24 hodín (po dialýze)
pacienti na peritoneálnej dialýze	> 169	250-500 mg každých 24 hodín

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Dávkovanie u detí s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene nebolo skúmané.

Spôsob podávania

Tablety sa nemajú žuť, majú sa prehĺtať celé spolu s tekutinou. Môžu sa užívať v akomkoľvek čase, nezávisle od jedla. Užívanie nalačno urýchľuje absorpciu liečiva. Tablety ciprofloxacínu sa nemajú

užívať s mliečnymi výrobkami (napr. mlieko, jogurt) alebo ovocným džúsom s obsahom minerálov (napr. pomarančový džús obsahujúci kalcium) (pozri časť 4.5).

V závažných prípadoch alebo ak pacient nie je schopný užívať tablety (napr. pacienti dostávajúci umelú výživu) sa odporúča začať liečbu ciprofloxacínom intravenózne a pokračovať s intravenóznym podávaním, kým nie je možný prechod na perorálnu formu.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné chinolóny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné podávanie ciprofloxacínu a tizanidínu (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov, u ktorých sa v minulosti pri používaní liekov obsahujúcich chinolón alebo fluórchinolón vyskytli závažné nežiaduce reakcie, je potrebné vyhnúť sa používaniu ciprofloxacínu (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa má liečba ciprofloxacínom začať len vtedy, ak nie sú dostupné alternatívne možnosti liečby a po dôkladnom posúdení prínosu/rizika (pozri tiež časť 4.3).

##### Dlhotrvajúce, invalidizujúce a potenciálne ireverzibilné závažné nežiaduce liekové reakcie

U pacientov liečených chinolónmi a fluórchinolónmi boli nezávisle od ich veku a už existujúcich rizikových faktorov hlásené veľmi zriedkavé prípady dlhotrvajúcich (pokračujúcich mesiace alebo roky), invalidizujúcich a potenciálne ireverzibilných závažných nežiaducich liekových reakcií postihujúcich rôzne, niekedy viaceré, telesné systémy (muskuloskeletárny, nervový, psychický a zmyslový). Pri prvých prejavoch alebo príznakoch akejkoľvek závažnej nežiaducej reakcie sa má používanie ciprofloxacínu ihneď ukončiť a pacientom sa má odporučiť, aby kontaktovali svojho predpisujúceho lekára.

##### Závažné infekcie a zmiešané infekcie vyvolané grampozitívnymi a anaeróbnymi patogénmi

Monoterapia ciprofloxacínom nie je vhodná na liečbu závažných infekcií a infekcií, ktoré mohli byť vyvolané grampozitívnymi alebo anaeróbnymi patogénmi. Pri týchto infekciách sa má ciprofloxacín podávať súbežne s ďalšími vhodnými antibiotikami.

##### Streptokokové infekcie (vrátane infekcií vyvolaných *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacín sa neodporúča podávať na liečbu streptokokových infekcií kvôli nedostatočnej účinnosti.

##### Infekcie pohlavných orgánov

Gonokoková uretritída, cervicitída, epididymoorchitída a zápalové ochorenia panvy môžu byť vyvolané niektorými z kmeňov *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnými voči fluórchinolónom. Preto ciprofloxacín by mal byť použitý na liečbu gonokokovej uretritídy a cervicitídy iba v prípade, keď môže byť vylúčená *Neisseria gonorrhoeae* rezistentná na ciprofloxacín.

Na liečbu epididymoorchitídy a zápalového ochorenia panvy by sa malo zväžiť empirické použitie ciprofloxacínu iba v kombinácii s inými vhodnými antibiotikami (napr. cefalosporínom), pokiaľ sa nedá vylúčiť rezistencia *Neisseria gonorrhoeae* na ciprofloxacín. Ak sa po troch dňoch liečby nedosiahne klinické zlepšenie, liečba sa má prehodnotiť.

##### Infekcie močových ciest

Rezistencia *Escherichia coli* - najčastejší patogén spôsobujúci infekcie močových ciest - na fluórchinolóny je v rámci Európskej únie premenlivá. Predpisujúcim lekárom sa odporúča vziať do úvahy lokálnu prevalenciu rezistencie *Escherichia coli* na fluórchinolóny. Predpokladá sa, že jednotlivá dávka ciprofloxacínu, ktorá môže byť použitá pri nekomplikovanej cystitíde u pre-

menopauzálnych žien, je spojená s nižšou účinnosťou oproti dlhodobotrvejúcej liečbe. Navyše toto všetko sa musí vziať do úvahy ako podiel na vzrastajúcej rezistencii *Escherichia coli* na chinolóny.

#### Intraabdominálne infekcie

O účinnosti ciprofloxacínu v liečbe intraabdominálnych infekcií po chirurgickom výkone sú len obmedzené údaje.

#### Cestovateľská diareja

Pri voľbe liečby ciprofloxacínom sa má zohľadniť informácia o rezistencii ciprofloxacínu na patogény vyskytujúce sa v danej krajine.

#### Infekcie kostí a kĺbov

Ciprofloxacín sa má použiť v kombinácii s inými antibiotikami v závislosti od výsledkov mikrobiologických vyšetrení.

#### Inhalačný antrax

Použitie u ľudí je založené na údajoch o citlivosti získaných *in vitro* a experimentálnych údajoch na zvieratách spolu s obmedzenými údajmi u ľudí. Ošetrojúci lekári majú postupovať podľa národne a/alebo medzinárodne dohodnutých dokumentov týkajúcich sa liečby infekcie vyvolanej inhaláciou antraxu.

#### Pediatrická populácia

Použitie ciprofloxacínu u detí a dospelých má postupovať podľa dostupných oficiálnych odporúčaní.

Liečbu ciprofloxacínom má začať len lekár so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy a/alebo závažných infekcií u detí a dospelých.

Dokázalo sa, že ciprofloxacín spôsobuje artropatiu v nosných kĺboch juvenilných zvierat. Údaje o bezpečnosti z randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie zameranej na použitie ciprofloxacínu u detí (ciprofloxacín: n=335, priemerný vek = 6,3 roka; porovnávacie lieky: n=349, priemerný vek = 6,2 roka; vekové rozmedzie = 1 až 17 rokov) odhalili výskyt suspektnej s liečivom súvisiacej artropatie (rozpoznané z klinických znakov a symptómov spojených s kĺbmi) ku dňu +42 u 7,2 % a 4,6 %. Výskyt artropatie súvisiacej s liečivom bol počas 1-ročného sledovania 9,0 % a 5,7 %. Zvýšenie výskytu suspektnej s liečivom súvisiacej artropatie v čase nebolo medzi skupinami štatisticky významné. Liečba má začať len po starostlivom zvážení prínosu oproti riziku, z dôvodu možných nežiaducich udalostí súvisiacich s kĺbmi a/alebo s okolitým tkanivom (pozri časť 4.8).

#### *Broncho-pulmonálne infekcie pri cystickej fibróze*

Klinické skúšania zahŕňali deti a dospelých vo veku 5-17 rokov. Obmedzenejšie skúsenosti sú s liečbou detí vo veku medzi 1 a 5 rokov.

#### *Komplikované infekcie močových ciest a pyelonefritída*

O liečbe infekcií močových ciest s ciprofloxacínom sa má uvažovať, ak nie je možné použiť inú liečbu a liečba má byť založená na výsledkoch mikrobiologických vyšetrení. Klinické skúšania zahŕňali deti a dospelých vo veku 1-17 rokov.

#### *Iné špecifické závažné infekcie*

Iné závažné infekcie sa majú liečiť podľa oficiálnych odporúčaní alebo po starostlivom zvážení pomeru rizika a prínosu, keď nie je možné použiť inú liečbu alebo po zlyhaní konvenčnej liečby a ak mikrobiologické výsledky potvrdia použitie ciprofloxacínu.

V klinických skúšaniach sa nehodnotilo použitie ciprofloxacínu na liečbu iných infekcií, než tých, ktoré sú uvedené vyššie a klinické skúsenosti sú obmedzené. Pri liečbe pacientov s týmito infekciami sa odporúča opatrnosť.

### Hypersenzitivita

Po podaní jednorazovej dávky sa môže vyskytnúť hypersenzitivita a alergické reakcie, vrátane anafylaxie a anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.8) a tieto môžu byť život ohrozujúce. Ak sa takéto reakcie vyskytnú má sa liečba ciprofloxacínom prerušiť a má sa začať s adekvátnou medicínskou liečbou.

### Muskuloskeletálny systém

Ciprofloxacín sa vo všeobecnosti nemá používať u pacientov s ochorením šliach súvisiacim s liečbou chinolónmi v anamnéze. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa však po zistení patogénu mikrobiologickými testami a zhodnotení prínosu/rizika môže ciprofloxacín predpísať týmto pacientom na liečbu určitých závažných infekcií, najmä v prípade zlyhania štandardnej liečby alebo rezistencie na baktérie, ak bola vhodnosť použitia ciprofloxacínu potvrdená mikrobiologickými testami.

Už aj počas prvých 48 hodín liečby ciprofloxacínom sa môže objaviť tendinitída a ruptúra šliach (hlavne Achillovej šľachy), niekedy bilaterálna. Zápal a ruptúra šliach môžu nastať dokonca až niekoľko mesiacov po ukončení liečby ciprofloxacínom. Riziko tendinopatie môže byť zvýšené u starších pacientov alebo u pacientov súbežne liečených s kortikosteroidmi (pozri časť 4.8). Po objavení sa prvých známkov tendinitídy (napr. bolestivý opuch, zápal), sa má liečba ciprofloxacínom ukončiť.

Postihnutá končatina sa nemá zaťažovať.

### Tendinitída a ruptúra šľachy

Tendinitída a ruptúra šľachy (najmä, ale nie výlučne Achillovej šľachy), niekedy bilaterálne, sa môžu vyskytnúť už v priebehu 48 hodín po začatí liečby chinolónmi a fluórchinolónmi a ich výskyt bol hlásený dokonca aj po dobu niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. Riziko tendinitídy a ruptúry šľachy je zvýšené u starších pacientov, u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov s transplantovanými orgánmi a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu kortikosteroidov.

Pri prvom prejave tendinitídy (napr. bolestivý opuch, zápal) sa má liečba ciprofloxacínom ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba. Postihnutá (postihnuté) končatina (končatiny) sa má (majú) príslušne liečiť (napr. imobilizáciou). Pri výskyte prejavov tendinopatie sa kortikosteroidy nemajú používať.

Ciprofloxacín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s myasténiou gravis, pretože sa môžu zhoršiť príznaky (pozri časť 4.8).

### Fotosenzitivita

Preukázalo sa, že ciprofloxacín vyvoláva fotosenzitívne reakcie. Pacienti užívajúci ciprofloxacín majú byť poučení, aby sa počas liečby ciprofloxacínom vyhli dlhšiemu vystavovaniu sa slnečným lúčom alebo UV žiareniu (pozri časť 4.8).

### Centrálny nervový systém (CNS)

O ciprofloxacíne, tak ako aj o iných chinolónoch je známe, že vyvolávajú záchvaty alebo znižujú prah záchvatov. Boli hlásené prípady dlhotrvajúcich epileptických záchvatov (tzv. *status epilepticus*).

Ciprofloxacín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchami CNS, ktoré by mohli viesť k záchvatom. Ak sa objavia záchvaty, liečba ciprofloxacínom sa má ukončiť (pozri časť 4.8).

Psychické reakcie sa môžu vyskytnúť už po prvom podaní ciprofloxacínu. V zriedkavých prípadoch môžu depresia a psychóza viesť k samovražedným úmyslom/myšlienkam vyúsťujúcim k pokusu o samovraždu alebo k samovražde. Pri výskyte takýchto prípadov sa musí liečba ciprofloxacínom ukončiť.

U pacientov dostávajúcich ciprofloxacín boli hlásené prípady polyneuropatie (podľa neurologických symptómov, ako sú bolesť, pálenie, sensorické poruchy alebo ochabnutosť svalstva vyskytujúcich sa jednotlivo alebo v kombinácii). Liečba ciprofloxacínom sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytnú symptómy neuropatie, zahŕňajúce bolesť, pálenie, mravčenie, necitlivosť a/alebo slabosť, aby sa predišlo rozvoju stavu, ktorý je nezvratný (pozri časť 4.8).



### Periférna neuropatia

U pacientov liečených chinolónmi a fluórchinolónmi boli hlásené prípady senzorickej alebo senzomotorickej polyneuropatie vedúce k parestézii, hypestézii, dyzestézii alebo slabosti. Pacientom liečeným ciprofloxacínom sa má odporučiť, aby pred pokračovaním liečby informovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú symptómy neuropatie, napríklad bolesť, pálenie, brnenie, necitlivosť alebo slabosť, aby sa zabránilo rozvinutiu potenciálne ireverzibilného stavu (pozri časť 4.8).

### Poruchy videnia

Pri zhoršení zraku alebo pri akomkoľvek vplyve na oči je potrebná okamžitá konzultácia s očným lekárom.

### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Opatrnosť treba zachovať pri užívaní fluórchinolónov, vrátane ciprofloxacínu, u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu, akými sú napríklad:

- vrodený syndróm predĺženého QT intervalu,
- súbežné užívanie liekov, ktoré sú známe tým, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká),
- neupravená nerovnováha v hladine elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia),
- srdcové ochorenia (napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu, bradykardia).

Starší pacienti a ženy môžu byť citlivejší na lieky predlžujúce QTc. Z tohto dôvodu je u tejto skupiny pacientov potrebná opatrnosť pri užívaní fluórchinolónov, vrátane ciprofloxacínu. (Pozri časť 4.2. Starší pacienti, časť 4.5., časť 4.8. a časť 4.9).

### Aneurizma a disekcia aorty a regurgitácia/nedomykavosť srdcovej chlopne

V epidemiologických štúdiách bolo zistené zvýšené riziko aneurizmy aorty a disekcie aorty, predovšetkým u starších pacientov, a regurgitácie aortálnej a mitrálnej chlopne, po použití fluórchinolónov. U pacientov používajúcich fluórchinolóny boli hlásené prípady aneurizmy a disekcie aorty, niekedy komplikované ruptúrou (vrátane smrteľných prípadov), a prípady regurgitácie/nedomykavosti niektorej zo srdcových chlopní (pozri časť 4.8).

Preto sa fluórchinolóny majú používať len po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika a po zvážení iných terapeutických možností u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou ochorenia aneurizmy alebo kongenitálnym ochorením srdcovej chlopne alebo u pacientov s diagnostikovanou už existujúcou aneurizmou aorty a/alebo disekciou aorty alebo ochorením srdcovej chlopne alebo v prípade výskytu iných rizikových faktorov alebo stavov, ktoré sú predispozíciou k vzniku

- aneurizmy aorty a disekcie aorty ako aj regurgitácie/nedomykavosti srdcovej chlopne (napr. ochorenia spojivového tkaniva, ako je Marfanov syndróm alebo Ehlers-Danlosov syndróm, Turnerov syndróm, Behçetova choroba, hypertenzia, reumatoidná artritída) alebo aj
- aneurizmy aorty a disekcie aorty (napr. vaskulárne ochorenia, ako je Takayasuova arteritída alebo obrovskobunková arteritída, prípadne známa ateroskleróza alebo Sjögrenov syndróm) alebo aj
- regurgitácie/nedomykavosti srdcovej chlopne (napr. infekčná endokarditída).

Riziko aneurizmy aorty a disekcie aorty a jej ruptúry môže byť zvýšené aj u pacientov súbežne liečených systémovými kortikosteroidmi.

V prípade náhlejšej abdominálnej bolesti, bolesti v hrudníku alebo bolesti chrbta sa pacienti majú bezodkladne obrátiť na lekársku pohotovosť.

Pacientov je potrebné informovať o tom, aby v prípade akútneho dyspnoe, novovzniknutých srdcových palpitácií alebo vzniku brušného edému alebo edému dolných končatín ihneď vyhľadali lekársku pomoc.

#### Dysglykémia

Tak ako pri všetkých chinolónoch, boli hlásené poruchy hladiny glukózy v krvi, vrátane hypoglykémie a hyperglykémie (pozri časť 4.8), predovšetkým u diabetických pacientov súbežne liečených perorálnymi antidiabetikami (napr. glibenklamidom) alebo inzulínom. Boli hlásené prípady hypoglykemickej kómy. U diabetických pacientov sa odporúča starostlivé sledovanie hladiny glukózy v krvi.

#### Gastrointestinálny trakt

Výskyt závažnej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby alebo po liečbe (aj niekoľko týždňov po liečbe) môže naznačovať kolitídu súvisiacu s podávaním antibiotika (život ohrozujúca až fatálna). Tento stav vyžaduje okamžitú liečbu (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa má liečba ciprofloxacínom ihneď ukončiť a má sa začať vhodná liečba. Za týchto okolností sú antiperistaltiká kontraindikované.

#### Poruchy obličiek a močových ciest

V súvislosti s používaním ciprofloxacínu bola hlásená kryštalúria (pozri časť 4.8). Pacienti dostávajúci ciprofloxacín majú byť dostatočne hydratovaní a má sa vyhnúť nadmernej alkalite moču.

#### Porucha funkcie obličiek

Keďže ciprofloxacín sa vo veľkom množstve vylučuje nezmenený obličkami, u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2) je nutná úprava dávkovania, aby sa predišlo zvýšeniu výskytu nežiaducich reakcií z dôvodu akumulácie ciprofloxacínu.

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Počas užívania ciprofloxacínu boli hlásené prípady hepatálnej nekrózy až život ohrozujúceho hepatálneho zlyhania (pozri časť 4.8). Ak sa objavia znaky a symptómy ochorenia pečene (ako sú anorexia, žltacka, tmavý moč, pruritus alebo citlivé brucho) liečba sa má ukončiť.

#### Deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy

U pacientov s deficitom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy sa zaznamenali hemolytické reakcie v súvislosti s ciprofloxacínom. U týchto pacientov je potrebné vyhnúť sa podávaniu ciprofloxacínu pokiaľ potenciálny prínos neprevažuje možné riziko. V prípade liečby sa má sledovať potenciálny výskyt hemolýzy.

#### Rezistencia

Počas liečby a po liečbe ciprofloxacínom sa môžu zistiť baktérie rezistentné na ciprofloxacín s alebo bez klinických prejavov superinfekcie. Obzvlášť počas dlhodobej liečby a pri liečbe nozokomiálnych infekcií a/alebo infekcií vyvolaných druhmi *Staphylococcus* a *Pseudomonas* existuje riziko premnoženia baktérií rezistentných voči ciprofloxacínu.

#### Cytochróm P450

Ciprofloxacín inhibuje enzým CYP1A2 a tým môže spôsobiť zvýšenie sérovej koncentrácie súbežne podávaných liečiv, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom (napr. teofylín, klozapín, olanzapín, ropinirol, tizanidín, duloxetín, agomelatín). Súbežné podávanie ciprofloxacínu s tizanidínom je kontraindikované. Z tohto dôvodu majú byť pacienti užívajúci vyššie uvedené liečivá súbežne s ciprofloxacínom pozorne sledovaní vzhľadom na klinické príznaky predávkovania a môže byť potrebné stanoviť koncentrácie týchto liečiv v sére, napr. teofylínu (pozri časť 4.5).

#### Metotrexát

Súbežné použitie ciprofloxacínu s metotrexátom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Interakcie s laboratórnymi vyšetreniami

*In vitro* účinok ciprofloxacínu proti *Mycobacterium tuberculosis* môže viesť k falošne negatívnym výsledkom mikrobiologických testov na vzorkách od pacientov liečených ciprofloxacínom.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), v jednotke dávkovania, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok iných liekov na ciprofloxacín:

#### *Lieky, ktoré sú známe tým, že predlžujú QT interval*

Ciprofloxacín, tak ako iné fluórchinolóny, sa majú používať s opatnosťou u pacientov, ktorí sú liečení liekmi, o ktorých sa vie, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká) (pozri časť 4.4.).

#### *Tvorba chelátových komplexov*

Pri súbežnom p.o. podávaní ciprofloxacínu s liekmi a minerálnymi doplnkami obsahujúcimi polyvalentné kationy (napr. kalcium, magnézium, hliník, železo), polymérnymi viazačmi fosfátov (napr. sevelamér alebo uhličitan lantanitý), sukralfátom alebo antacidami a vysoko pufrovanými liekmi (napr. tablety didanozínu) obsahujúcimi magnézium, hliník alebo kalcium je absorpcia ciprofloxacínu znížená. Ciprofloxacín Sandoz sa má preto podávať buď 1-2 hodiny pred alebo minimálne 4 hodiny po užití vyššie uvedených liekov. Toto obmedzenie neplatí pre antacidá zo skupiny blokátorov H<sub>2</sub> receptorov.

#### *Jedlo a mliečne výrobky*

Jedlo s obsahom kalcia významne neovplyvňuje absorpciu. Súbežnému podávaniu mliečnych výrobkov alebo nápojov bohatých na minerály (napr. mlieko, jogurt, pomarančový džús obsahujúci kalcium) s ciprofloxacínom je však potrebné sa vyhnúť, pretože absorpcia ciprofloxacínu môže byť znížená.

#### *Probenecid*

Probenecid inhibuje vylučovanie ciprofloxacínu obličkami. Súbežné podávanie probenecidu a ciprofloxacínu zvyšuje sérové koncentrácie ciprofloxacínu.

#### *Metoklopramid*

Metoklopramid urýchľuje absorpciu ciprofloxacínu (podávaného perorálne), čím skracuje čas, potrebný na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie. Na biologickú dostupnosť ciprofloxacínu nebol pozorovaný žiadny vplyv.

#### *Omeprazol*

Súbežné podávanie liekov obsahujúcich ciprofloxacín a omeprazol mierne znižuje hodnoty C<sub>max</sub> a AUC ciprofloxacínu.

### Účinok ciprofloxacínu na iné lieky:

#### *Tizanidín*

Tizanidín sa nesmie podávať spolu s ciprofloxacínom (pozri časť 4.3). V klinickej štúdií na zdravých osobách sa pri súbežnom podávaní s ciprofloxacínom pozorovalo zvýšenie sérovej koncentrácie tizanidínu (nárast C<sub>max</sub>: 7-násobný, rozsah: 4 až 21-násobne; nárast AUC: 10-násobne, rozsah: 6 až 24-násobne). Zvýšenie sérovej koncentrácie tizanidínu môže viesť k zosilneniu hypotenzného a sedatívneho účinku.

#### *Metotrexát*

Renálny tubulárny transport metotrexátu môže byť inhibovaný súbežným podávaním ciprofloxacínu, čo by mohlo viesť k zvýšeniu plazmatických hladín metotrexátu. To môže zvyšovať riziko toxických reakcií v súvislosti s metotrexátom. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Teofylín*

Súbežné podávanie ciprofloxacínu a teofylínu môže spôsobiť nežiaduce zvýšenie sérovej koncentrácie teofylínu. To môže viesť k nežiaducim účinkom vyvolaným teofylínom, ktoré môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce alebo fatálne. Počas súbežného užívania sa majú kontrolovať sérové koncentrácie teofylínu a podľa potreby sa má znížiť dávka teofylínu (pozri časť 4.4).

#### *Iné xantínové deriváty*

Počas súbežného podávania ciprofloxacínu a kofeínu alebo pentoxifylínu (oxpentifylínu) boli zaznamenané zvýšené sérové koncentrácie týchto xantínových derivátov.

#### *Fenytóin*

Súbežné podávanie ciprofloxacínu a fenytóinu môže viesť k zvýšeniu alebo zníženiu hladín fenytóinu v sére, preto sa odporúča monitorovanie hladín liečiva.

#### *Cyklosporín*

Pri súbežnom podávaní liekov obsahujúcich ciprofloxacín a cyklosporín bol pozorovaný prechodný nárast koncentrácie kreatinínu v sére. Preto je u týchto pacientov nevyhnutné pravidelne (dva-krát týždenne) kontrolovať sérové koncentrácie kreatinínu.

#### *Antagonisti vitamínu K*

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s antagonistami vitamínu K môže zosilňovať jeho antikoagulačné účinky. Riziko závisí od základnej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, preto je ťažké posúdiť, akou mierou prispieva ciprofloxacín k zvýšeniu INR (international normalized ratio). Počas liečby a krátko po súbežnom podávaní ciprofloxacínu s antagonistami vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol, fenprokumon, alebo fluindión) sa má pravidelne monitorovať INR.

#### *Duloxetín*

Z klinických štúdií sa ukázalo, že súbežné užívanie duloxetínu so silnými inhibítormi CYP450 1A2 izoenzýmov, ako fluvoxamín, môže vyústiť do zvýšenia hodnôt AUC a  $C_{max}$  duloxetínu. Napriek tomu, že nie sú dostupné žiadne klinické údaje o možných interakciách s ciprofloxacínom, po súbežnom užívaní možno očakávať podobné účinky (pozri časť 4.4.).

#### *Ropinirol*

V klinickej štúdií sa preukázalo, že súbežné podávanie ropinirolu s ciprofloxacínom-stredne silný inhibítormi izoenzýmu CYP450 1A2, vedie k zvýšeniu  $C_{max}$  ropinirolu o 60 % a AUC o 84 %. Počas súbežného podávania s ciprofloxacínom a krátko po súbežnej liečbe sa odporúča monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s liečbou ropinirolom a podľa potreby úprava dávky (pozri časť 4.4).

#### *Lidokaín*

U zdravých jedincov bolo dokázané že súbežné užívanie liekov obsahujúcich lidokaín s ciprofloxacínom, miernym inhibítormi CYP450 1A2 izoenzýmu, znižuje klírens intravenózneho lidokaínu o 22 %. Napriek tomu, že liečba lidokaínom bola dobre tolerovaná, môžu sa po súbežnom užívaní vyskytnúť interakcie s ciprofloxacínom, spájané s nežiaducimi účinkami.

#### *Klozapín*

Po súbežnom podávaní 250 mg ciprofloxacínu s klozapínom počas 7 dní sa zvýšili sérové koncentrácie klozapínu o 29 % a N-desmetylklozapínu o 31 %. Odporúča sa klinické pozorovanie a primeraná úprava dávkovania klozapínu počas a krátko po súbežnej liečbe s ciprofloxacínom (pozri časť 4.4).

#### *Sildenafil*

Po podaní perorálnej dávky 50 mg súbežne s 500 mg ciprofloxacínu sa u zdravých jedincov približne dvojnásobne zvýšili hodnoty  $C_{max}$  a AUC sildenafilu. Pri predpisovaní ciprofloxacínu súbežne so sildenafilom je preto potrebné zachovať opatrnosť a zvážiť riziká a prínosy.

#### *Agomelatín*

V klinických štúdiách bolo preukázané, že fluvoxamín, ako silný inhibítor CYP450 1A2 izoenzýmu, výrazne inhibuje metabolizmus agomelatínu, čo vedie k 60-násobnému zvýšeniu expozície agomelatínu. Hoci nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje pre prípadné interakcie s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom CYP450 1A2, podobné účinky možno očakávať pri súbežnom podávaní (pozri časť 4.4 „Cytochróm P450“).

#### *Zolpidem*

Súbežné podávanie ciprofloxacínu môže zvýšiť hladinu zolpidemu v krvi, súbežné použitie sa neodporúča.

### **4.6 Gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Dostupné údaje o podávaní ciprofloxacínu gravidným ženám nenaznačujú malformačnú alebo fetoneonatólnu toxicitu ciprofloxacínu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu. U juvenilných a prenatálnych zvierat vystavených účinku chinolónov sa pozorovali účinky na nevyvinutú chrupavku, a teda nie je možné vylúčiť, že liek by mohol spôsobiť poškodenie kĺbovej chrupavky u plodu (pozri časť 5.3). V rámci bezpečnostných opatrení sa odporúča vyhnúť používaniu ciprofloxacínu počas gravidity.

#### Dojčenie

Ciprofloxacín sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Kvôli možnému riziku poškodenia kĺbov sa ciprofloxacín nesmie užívať počas dojčenia.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kvôli svojim neurologickým účinkom môže ciprofloxacín ovplyvniť reakčný čas. Z tohto dôvodu môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje narušená.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (ADR) sú nauzea a diarea.

ADR získané z klinických štúdií a po uvedení ciprofloxacínu na trh (perorálna, intravenózna a sekvenčná liečba) zoradené podľa frekvencie výskytu sú uvedené nižšie. Analýza frekvencie výskytu zohľadňuje údaje získané pri perorálnom, ako aj intravenóznom podávaní.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ≥1/100 až <1/10	<b>Menej časté</b> ≥1/1000 až <1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥1/10 000 až <1/1000	<b>Veľmi zriedkavé</b> < 1/10 000	<b>Neznáme</b> (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
<b>Infekcie a nákazy</b>		mykotické superinfekcie			
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		eozinofília	leukopénia, anémia, neutropénia, leukocytóza, trombocytopénia, trombocytémia	hemolytická anémia, agranulocytóza, pancytopenia (život ohrozujúca), útlm kostnej drene (život ohrozujúci)	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			alergická reakcia, alergický edém/angioedém	anafylaktická reakcia, anafylaktický šok (život ohrozujúci) (pozri časť 4.4), reakcia podobná sérovej chorobe	
<b>Poruchy endokrinného systému</b>					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH))
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		znížená chuť do jedla	hyperglykémia, hypoglykémia (pozri časť 4.4)		Hypoglykemická kóma (pozri časť 4.4)
<b>Psychické poruchy*</b>		psychomotorická hyperaktivita/agitácia	zmätenosť a dezorientácia, úzkostná reakcia, abnormálne sny, depresia, (potenciálne vyúsťujúce do samovražedných úmyslov/ myšlienok na samovraždu alebo pokusom o ňu až k samovražde)	psychotické reakcie (potenciálne vyúsťujúce ku samovražedným úmyslom/ myšlienkam na samovraždu alebo pokusom o ňu až k samovražde) (pozri časť 4.4)	mánia, hypománia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ≥1/100 až <1/10	<b>Menej časté</b> ≥1/1000 až <1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥1/10 000 až <1/1000	<b>Veľmi zriedkavé</b> < 1/10 000	<b>Neznáme</b> (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
			(pozri časť 4.4), halucinácie		
<b>Poruchy nervového systému*</b>		bolesť hlavy, závraty, poruchy spánku, poruchy chuti	parestézia, dyzestézia, hypestézia, tras, záchvaty (vrátane <i>status epilepticus</i> ) (pozri časť 4.4), vertigo	migréna, poruchy koordinácie, poruchy chôdze, poruchy čuchového nervu, intrakraniálna hypertenzia, benígna intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri)	periférna neuropatia a polyneuropatia (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy oka*</b>			poruchy videnia (napr. diplopia)	distorzia farieb	
<b>Poruchy ucha a labyrintu*</b>			tinitus, strata/poškodenie sluchu		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti**</b>			tachykardia		ventrikulárna arytmia a torsades de pointes, (hlásené predovšetkým u pacientov s rizikovým faktorom pre predĺženie QT intervalu) predĺžený QT interval na EKG (pozri časti 4.4. a 4.9.))
<b>Poruchy ciev**</b>			vazodilatácia, hypotenzia, synkopa	vaskulitída	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			dyspnoe (vrátane astmatického stavu)		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea, diarea	vracanie, gastrointestinálna a abdominálna bolesť, dyspepsia,	hnačka vyvolaná antibiotikami vrátane pseudomembránovej kolitídy	pankreatitída	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ≥1/100 až <1/10	<b>Menej časté</b> ≥1/1000 až <1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥1/10 000 až <1/1000	<b>Veľmi zriedkavé</b> < 1/10 000	<b>Neznáme</b> (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
		flatulencia			
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>		zvýšená hodnota transaminázy, zvýšená hodnota bilirubínu	porucha funkcie pečene, cholestatická žltáčka, hepatitída	nekróza pečene (veľmi zriedkavo až život ohrozujúce zlyhanie pečene) (pozri časť 4.4)	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		vyrážka, pruritus, urtikária	fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)	petechie, multiformný erytém, nodózný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (potenciálne život ohrozujúci), toxická epidermálna nekrolýza (potenciálne život ohrozujúca)	akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi - DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*</b>		muskuloskeletálna bolesť (napr. bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť na hrudi), artralgia	myalgia, artritída, zvýšený svalový tonus a kŕče	svalová slabosť, tendinitída, ruptúra šliach (najmä Achillovej šľachy) (pozri časť 4.4), exacerbácia symptómov myasténie gravis (pozri časť 4.4)	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		porucha funkcie obličiek	zlyhanie obličiek, hematuria, kryštalúria (pozri časť 4.4), tubulointersticiálna nefritída		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*</b>		asténia, horúčka	edém, potenie (hyperhidróza)		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		zvýšenie hodnoty alkalickej fosfatázy v krvi	zvýšená hodnota amylázy		Zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (u



<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b> ≥1/100 až <1/10	<b>Menej časté</b> ≥1/1000 až <1/100	<b>Zriedkavé</b> ≥1/10 000 až <1/1000	<b>Veľmi zriedkavé</b> < 1/10 000	<b>Neznáme</b> (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
					pacientov liečených antagonistami vitamínu K)

\*V súvislosti s používaním chinolónov a fluórchinolónov boli hlásené, v niektorých prípadoch bez ohľadu na existujúce rizikové faktory, veľmi zriedkavé prípady dlhotrvajúcich (až mesiace alebo roky), invalidizujúcich a potenciálne ireverzibilných závažných nežiaducich liekových reakcií postihujúcich rôzne, niekedy viaceré triedy orgánových systémov a zmysly (vrátane reakcií ako je tendinitída, ruptúra šľachy, artralgia, bolesť končatín, porucha chôdze, neuropatie spojené s parestéziou, depresia, únava, porucha pamäte, poruchy spánku a porucha sluchu, zraku, chuti a čuchu) (pozri časť 4.4).

\*\* U pacientov používajúcich fluórchinolóny boli hlásené prípady aneuryzmy a disekcie aorty, niekedy komplikované ruptúrou (vrátane smrteľných prípadov), a prípady regurgitácie/nedomykavosti niektorej zo srdcových chlopní (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Výskyt vyššie spomenutej artropatie sa vzťahuje na údaje zo štúdií u dospelých. U detí je často hlásený výskyt artropatie (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie s 12 g viedlo k miernym symptómom toxicity. Akútne predávkovanie so 16 g spôsobilo náhle zlyhanie obličiek.

Symptómy predávkovania zahŕňajú závraty, tras, bolesť hlavy, únavu, záchvaty, halucinácie, zmätenosť, abdominálny diskomfort, poruchy funkcie obličiek a pečene, ako aj kryštálie hematuriu. Bola hlásená reverzibilná renálna toxicita.

Okrem bežných pohotovostných opatrení, akými sú napr. výplach žalúdka s podaním aktívneho uhlia, sa odporúča sledovať renálne funkcie, vrátane stanovenia pH moču a acidifikácie kvôli prevencii kryštálie, ak je to potrebné. Musí sa dodržiavať dobrá hydratácia pacientov. Antacidá obsahujúce vápnik alebo horčík môžu teoreticky znížiť absorpciu ciprofloxacínu pri predávkovaní.

Iba malé množstvo ciprofloxacínu (< 10 %) sa odstráni z tela počas hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy.

Pri predávkovaní treba začať symptomatickú liečbu a zaviesť sledovanie EKG, nakoľko môže dôjsť k predĺženiu QT intervalu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, fluórchinolóny  
ATC kód: J01MA02

#### Mechanizmus účinku

Baktericídny účinok ciprofloxacínu, ako fluórchinolónového antibiotika, spočíva v inhibícii topoizomerázy II (DNA-gyrázy) aj topoizomerázy IV potrebnej na replikáciu, transkripciu, reparáciu a rekombináciu DNA baktérií.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť závisí predovšetkým od vzťahu medzi maximálnou koncentráciou v sére ( $C_{max}$ ) a minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) ciprofloxacínu na patogén a vzťahu medzi plochou pod krivkou (AUC) a MIC.

#### Mechanizmus rezistencie

*In vitro* rezistencia voči ciprofloxacínu môže byť získaná postupným procesom mutácií v cieľových miestach DNA gyrázy aj topoizomerázy IV. Výsledný stupeň skríženej rezistencie u ciprofloxacínu a iných fluórchinolónov je rozdielny. Jednoduché mutácie nemôžu viesť ku klinickej rezistencii, viacpočetné mutácie zvyčajne vedú ku klinickej rezistencii na viaceré alebo všetky liečivá v rámci skupiny.

Mechanizmy rezistencie, ako sú nepriepustnosť a/alebo efluxná pumpa môžu mať rozličný vplyv na citlivosť na fluórchinolóny, ktorý závisí od fyzikálnochemických vlastností rôznych liečiv v rámci skupiny a od afinity transportného systému pre jednotlivé liečivá.

Všetky *in vitro* mechanizmy rezistencie sú obvykle pozorované na klinických izolátoch.

Mechanizmy rezistencie, ktoré inaktivujú iné antibiotiká, ako sú prestupové bariéry (bežné pri druhoch *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxné mechanizmy môžu ovplyvniť citlivosť na ciprofloxacín. Bola zaznamenaná plazmidmi sprostredkovaná rezistencia kódovaná qnr-génmi.

#### Spektrum účinku

Hraničné hodnoty oddeľujú citlivé kmene od stredne citlivých kmeňov a tie od rezistentných kmeňov:

*Odporúčania EUCAST (EUCAST tabuľka hraničných hodnôt v. 4.0, schválená od 1.1.2014)*

Mikroorganizmy	Citlivosť	Rezistencia
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Enterococcus</i> spp.	$-S \leq 4 \text{ mg/l}$	$-R > 4 \text{ mg/l}$
Skupiny streptokokov A, B, C a G	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>2</sup>	$S \leq 0,12 \text{ mg/l}$	$R > 2 \text{ mg/l}$
Viridantné skupiny streptokokov	-	-
<i>Haemophilis influenzae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}^3$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>4</sup>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Grampozitívne anaeróby	-	-
Gramnegatívne anaeróby	-	-

<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Campylobacter jejuni a coli</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i> okrem <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi <sup>5</sup>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup>Hraničné hodnoty súvisiace s liečbou vysokými dávkami.

<sup>2</sup>Divoký typ *S. pneumoniae* sa nepovažuje za citlivý na ciprofloxacín, a preto sa klasifikuje ako medziprodukt.

<sup>3</sup>Produkty izolácie s MIC hodnotami nad citlivé hraničné hodnoty sú veľmi zriedkavé alebo neboli doteraz hlásené. Identifikácia a testy na mikrobiálnu citlivosť na taký produkt izolácie sa musia opakovať a ak sa potvrdí výsledok, produkt izolácie sa odošle do referenčného laboratória. Pokiaľ existujú dôkazy o klinickej odpovedi pre potvrdené produkty izolácie s MIC hodnotami nad súčasné rezistentné hraničné hodnoty, mali by sa hlásiť ako rezistentné.

<sup>4</sup>Hraničné hodnoty sa vzťahujú len na použitie v profylaxii meningokokového ochorenia.

<sup>5</sup>Hraničné hodnoty sa vzťahujú na perorálne dávky 500 mg x 2 (alebo len 250 mg x 2 pre nekomplikované infekcie močových ciest) až 750 mg x 2 a intravenóznou dávkou 400 mg x 2 až 400 mg x 3.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u určitých druhov geograficky a s časom meniť. Preto je dôležité získať informácie o lokálnej rezistencii vzorky, predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečby je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je nutné poradiť sa s odborníkom.

Skupiny zodpovedajúcich druhov podľa citlivosti na ciprofloxacín (pre kmene *Streptococcus* pozri časť 4.4)

## BEŽNE CITLIVÉ DRUHY

### Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

*Bacillus anthracis* (1)

### Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

*Aeromonas spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae\**

*Legionella spp.*

*Moraxella catarrhalis\**

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella spp.*

*Salmonella spp.\**

*Shigella spp.\**

*Vibrio spp.*

*Yersinia pestis*

### Anaeróbne mikroorganizmy

*Mobiluncus*

### Iné mikroorganizmy

*Chlamydia trachomatis* (\$)

*Chlamydia pneumoniae* (\$)

*Mycoplasma hominis* (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (§)

## **DRUHY, PRI KTORÝCH MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM ZÍSKANÁ REZISTENCIA**

### **Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

*Enterococcus faecalis* (§)

*Staphylococcus spp.*\*(2)

### **Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

*Acinetobacter baumannii* +

*Burkholderia cepacia* +\*

*Campylobacter spp.* +\*

*Citrobacter freundii* \*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae* \*

*Escherichia coli* \*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae* \*

*Morganella morganii* \*

*Neisseria gonorrhoeae* \*

*Proteus mirabilis* \*

*Proteus vulgaris* \*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa* \*

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens* \*

### **Anaeróbne mikroorganizmy**

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

## **DEDIČNE REZISTENTNÉ ORGANIZMY**

### **Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy**

*Actinomyces*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

### **Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy**

*Stenotrophomonas maltophilia*

### **Anaeróbne mikroorganizmy**

Okrem vyššie uvedených

### **Iné mikroorganizmy**

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

- \* Klinická účinnosť bola dokázaná u citlivých izolátov v schválených klinických indikáciách
- + Miera rezistencie  $\geq 50\%$  v jednej alebo viacerých krajinách EÚ
- (§) Prirodzená stredná citlivosť bez prítomnosti získaných mechanizmov rezistencie
- (1) Štúdie uskutočnené na experimentálnych zvieratách s infekciami po inhalácii spór *Bacillus anthracis* odhalili, že včasnou liečbou antibiotikami po inhalácii sa predchádza výskytu ochorenia, ak je liečba založená na znížení počtu spór v organizme pod infekčnú dávku.

Odporúčané použitie u ľudí je primárne založené na *in vitro* citlivosti a na experimentálnych údajoch na zvieratách a obmedzených údajoch u ľudí. Dvojmesačná liečba u dospelých s perorálnymi dávkami ciprofloxacínu 500 mg dvakrát denne sa považovala za účinnú v prevencii infekcií vyvolaných inhaláciou antraxu u ľudí. Ošetrojúci lekár má postupovať podľa národne a/alebo medzinárodne dohodnutých dokumentov týkajúcich sa liečby infekcií po inhalácii antraxu.

- (2) *S. aureus* rezistentný na meticilín veľmi často vykazuje rezistenciu aj na fluórchinolóny. Miera rezistencie na meticilín sa pohybuje okolo 20 až 50 % v rámci všetkých stafylokokových druhov a pri nozokomiálnych izolátoch je zvyčajne vyššia.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazových dávok 250 mg, 500 mg a 750 mg tabliet ciprofloxacínu sa ciprofloxacín absorbuje rýchlo a vo veľkej miere, prevažne v tenkom čreve, a dosahuje maximálne sérové koncentrácie po 1-2 hodinách.

Po podaní jednorazových dávok 100-750 mg sa dosiahnu maximálne sérové koncentrácie ( $C_{max}$ ) závislé od dávky medzi 0,56 až 3,7 mg/l. Sérové koncentrácie stúpajú úmerne s dávkami do 1000 mg. Absolútna biodostupnosť je približne 70 až 80 %.

Perorálna dávka 500 mg podávaná každých 12 hodín preukázala plochu pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) zodpovedajúcu AUC zistenej po intravenóznei infúzii 400 mg ciprofloxacínu počas 60 minút každých 12 hodín.

### Distribúcia

Väzba ciprofloxacínu na bielkoviny je nízka (20-30 %). Ciprofloxacín je prítomný v plazme predovšetkým v neionizovanej forme a distribučný objem v rovnovážnom stave je 2–3 l/kg telesnej hmotnosti. Ciprofloxacín preniká vo vysokých koncentráciách do rôznych tkanív, ako sú pľúca (epitelová tekutina, alveolárne makrofágy, bioptické tkanivo), sínusy, zapálené lézie (tekutina v pľuzgieri) a urogenitálneho traktu (moč, prostata, endometrium), kde sa dosahujú celkové koncentrácie prekračujúce koncentrácie v plazme.

### Biotransformácia

Zaznamenali sa nízke koncentrácie štyroch metabolitov, ktoré boli identifikované ako: desetylénciprofloxacín (M 1), sulfociprofloxacín (M 2), oxociprofloxacín (M 3) a formylciprofloxacín (M 4). Metabolity vykazujú *in vitro* antimikrobiálnu účinnosť, ale nižšieho stupňa ako pôvodná zlúčenina.

Ciprofloxacín je známy ako stredne silný inhibítor izoenzýmu CYP450 1A2.

### Eliminácia

Ciprofloxacín sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme, v najväčšej miere močom a v menšom rozsahu stolicou. Sérový polčas eliminácie u osôb s normálnou funkciou obličiek je približne 4-7 hodín.

Exkrécia ciprofloxacínu (v % z podanej dávky):	Perorálne podanie	
	Moč	Stolica
Ciprofloxacín	44,7	25,0
Metabolity (M1-M4)	11,3	7,5

Renálny klírens je medzi 180-300 ml/kg/hod a celkový klírens je medzi 480-600 ml/kg/hod.

Ciprofloxacín podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Závažné poškodenie funkcie obličiek vedie k zvýšeniu polčasu ciprofloxacínu až o 12 hodín.

Nerenálny klírens ciprofloxacínu je spôsobený hlavne v dôsledku aktívnej transintestinálnej sekrécie a metabolizmu. 1 % dávky sa vylučuje žľučou. Ciprofloxacín je prítomný v žľi vo vysokých koncentráciách.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov sú obmedzené.

V štúdií u detí neboli hodnoty  $C_{max}$  a AUC závislé od veku (nad 1 rok). Nepozorovalo sa žiadne významné zvýšenie hodnôt  $C_{max}$  a AUC po podaní viacerých dávok (10 mg/kg trikrát denne).

U 10 detí s ťažkou sepsou bolo  $C_{max}$  6,1 mg/l (rozsah 4,6-8,3 mg/l) po intravenóznejšej infúzii 10 mg/kg trvajúcej 1 hodinu u detí mladších ako 1 rok v porovnaní s 7,2 mg/l (rozsah 4,7-11,8 mg/l) u detí od 1 do 5 rokov. Hodnoty AUC u jednotlivých skupín boli 17,4 mg.hod/l (rozsah 11,8-32,0 mg.hod/l) a 16,5 mg.hod/l (rozsah 11,0-23,8 mg.hod/l).

Tieto hodnoty spadajú do rozsahu hláseného u dospelých pri podávaní terapeutických dávok. Na základe populačnej analýzy farmakokinetických údajov u pediatrických pacientov s rôznymi infekciami je predpokladaný priemerný biologický polčas u detí približne 4-5 hodín a biodostupnosť po podaní perorálnej suspenzie je medzi 50 až 80 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po podaní jednorazovej dávky, toxicity po opakovanom podávaní, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Podobne ako iné chinolóny, ciprofloxacín je fototoxický u zvierat pri klinicky relevantných expozičných hladinách. Údaje o fotomutagenite/fotokarcinogenite ukazujú slabý fotomutagénny alebo fototumorogénny účinok ciprofloxacínu *in vitro* a v skúšaníach na zvieratách. Tento účinok bol porovnateľný s účinkom iných inhibítorov gyrázy.

#### Znášanlivosť týkajúca sa kĺbov

Tak ako iné inhibítory gyrázy, ciprofloxacín spôsobuje poškodenie veľkých nosných kĺbov u juvenilných zvierat. Miera poškodenia chrupavky sa líši v závislosti od veku, druhu patogénu a dávky. Rozsah poškodenia možno znížiť nezaťažovaním kĺbov. Štúdie na dospelých zvieratách (potkany, psy) neodhalili žiadne poškodenie kĺbov. V štúdií na mladých bigloch (rasa psa) spôsobil ciprofloxacín v terapeutických dávkach po dvoch týždňoch liečby závažné zmeny v kĺboch, ktoré sa pozorovali ešte 5 mesiacov po liečbe.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
povidón 25000  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
kyselina stearová  
magnéziumstearát  
sodná soľ kroskarmelózy

#### Filmová vrstva

Hypromelóza  
Makrogol 6000  
Mastenec

Oxid titaničitý (E 171).

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ciprofloxacín Sandoz 500 mg filmom obalené tablety:

1, 3, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 50 (10 x 5) a 100 filmom obalených tabliet v PVC/ALU alebo PP/ALU blistroch.

Nemocničné balenie obsahujúce 30, 100, 120 a 160 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Ciprofloxacín Sandoz 500 mg filmom obalené tablety: 42/0213/06-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. máj 2006

Dátum posledného predĺženia: 16. október 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Jún 2021