

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter infúzneho roztoku obsahuje 2 mg ciprofloxacinu.

100 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg ciprofloxacinu.

200 ml infúzneho roztoku obsahuje 400 mg ciprofloxacinu.

Pomocná látka so známym účinkom: jeden ml infúzneho roztoku obsahuje 3,724 mg (0,162 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry bezfarebný roztok bez cudzorodých častíc.

Hodnota pH infúzneho roztoku sa pohybuje od 3,9 do 4,5.

Osmolarita roztoku je medzi 270 – 320 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml infúzny roztok je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dospelí

- Infekcie dolných dýchacích ciest spôsobené gramnegatívnymi baktériami:
 - exacerbácie chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Pri exacerbácii chronickej obštrukčnej choroby pľúc sa má Ciprofloxacin VIOSER použiť iba v prípade, keď je použitie iných antibiotík bežne odporúčaných na liečbu týchto infekcií považované za nevhodné.
 - infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze alebo pri bronchiektázii
 - zápal pľúc
 - Chronický hnisavý zápal stredného ucha
 - Akútna exacerbácia chronickej sinusitídy, najmä ak je spôsobená gramnegatívnymi baktériami
 - Akútna pyelonefritída
 - Komplikované infekcie močových ciest
 - Bakteriálna prostatitída
 - Nekomplikovaná akútna cystitída
- Ciprofloxacin VIOSER sa má používať iba vtedy, ak sa použitie iných antibakteriálnych látok, ktoré sa bežne odporúčajú na liečbu týchto infekcií, považuje za nevhodné.
- Infekcie genitálneho traktu:
 - epididymoorchitída vrátane prípadov spôsobených *Neisseria gonorrhoeae* citlivou na ciprofloxacin.
 - gonokoková uretritída a cervicitída spôsobená *Neisseria gonorrhoeae* citlivou na ciprofloxacin.

- zápalové ochorenie panvy vrátane prípadov spôsobených *Neisseria gonorrhoeae* citlivou na ciprofloxacín.
- Infekcie gastrointestinálneho traktu (napr. cestovateľská hnačka)
- Intraabdominálne infekcie
- Infekcie kože a mäkkých tkanív spôsobené gramnegatívnymi baktériami
- Malígný zápal vonkajšieho ucha
- Infekcie kostí a kĺbov
- Inhalačný antrax (postexpozícia profylaxia a kuratívna liečba)

Ciprofloxacín sa môže použiť na liečbu pacientov s neutropéniou s horúčkou, ak sa predpokladá, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Deti a dospievajúci

- Infekcie priedušiek a pľúc spôsobené *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou
- Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída
- Inhalačný antrax (postexpozícia profylaxia a kuratívna liečba)

Ak sa to považuje za nevyhnutné, ciprofloxacín možno u detí a dospievajúcich použiť aj na liečbu závažných infekcií.

Liečbu majú začínať iba lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy a/alebo závažných infekcií u detí a dospievajúcich (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pred začatím liečby je potrebné venovať osobitnú pozornosť dostupným informáciám o rezistencii na ciprofloxacín.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa indikácie, závažnosti a miesta infekcie, citlivosti mikroorganizmu (mikroorganizmov) spôsobujúceho (spôsobujúcich) infekciu na ciprofloxacín, funkcie obličiek pacienta a u detí a dospievajúcich podľa telesnej hmotnosti.

Dĺžka trvania liečby závisí od závažnosti ochorenia a klinického a bakteriologického priebehu ochorenia.

Po intravenóznom začatí liečby sa liečba môže zmeniť na perorálnu s tabletami alebo suspenziou, ak je to klinicky indikované na základe uváženia lekára. Intravenózna liečba má čo najskôr pokračovať perorálnou liečbou.

V závažných prípadoch, alebo ak pacient nemôže užívať tablety (napr. pacienti na enterálnej výžive), sa odporúča začať liečbu s intravenóznym podávaním ciprofloxacínu, až kým nie je možný prechod na perorálne podanie.

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

Liečba niektorých infekcií (napr. zápalové ochorenie panvy, intraabdominálne infekcie, infekcie u pacientov s neutropéniou a infekcie kostí a kĺbov) si môžu vyžadovať súbežné podávanie s inými vhodnými antibakteriálnymi látkami v závislosti od prítomných patogénov.

Dospelí

Indikácie	Denná dávka v mg	Celková dĺžka trvania liečby (vrátane prechodu na perorálnu liečbu hneď, ako je to možné)

Infekcie dolných dýchacích ciest		400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
Infekcie horných dýchacích ciest	Akútna exacerbácia chronickej sinusitídy	400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
Zápaly ucha	Chronický hnisavý zápal stredného ucha	400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
	Malígný zápal vonkajšieho ucha	400 mg trikrát denne	28 dní až 3 mesiace
Akútna pyelonefritída		400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	7 až 21 dní, v niektorých špecifických prípadoch sa môže pokračovať dlhšie než 21 dní (napríklad pri abscesoch)
Infekcie močových ciest	Nekomplikovaná cystitída	200 mg dvakrát denne až 400 mg dvakrát denne	3 dni
	U žien pred menopauzou sa môže použiť jednorazová dávka 400 mg		
	Gonokoková uretritída a cervicitída spôsobená <i>Neisseria gonorrhoeae</i> citlivou na ciprofloxacín	Jednorazová dávka 400 mg	1 deň (jednorazová dávka)
Bakteriálna prostatitída		400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	2 až 4 týždne (akútna)
Infekcie genitálneho traktu	Epididymoorchitída a zápalové ochorenia panvy	400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	aspoň 14 dní
Infekcie gastrointestinálneho traktu a intraabdominálne infekcie	Hnačka spôsobená bakteriálnymi patogénmi vrátane druhov <i>Shigella</i> iných než <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 a empirická liečba závažnej cestovateľskej hnačky	400 mg dvakrát denne	1 deň
	Hnačka spôsobená <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	400 mg dvakrát denne	5 dní
	Hnačka spôsobená <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dvakrát denne	3 dni
	Brušný týfus	400 mg dvakrát denne	7 dní
	Intraabdominálne infekcie spôsobené gramnegatívnymi baktériami	400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	5 až 14 dní
Infekcie kože a mäkkých tkanív		400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
Infekcie kostí a kĺbov		400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	max. 3 mesiace
Neutropenickí pacienti s horúčkou, u ktorých sa predpokladá, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.		400 mg dvakrát denne až 400 mg trikrát denne	Liečba má pokračovať počas celej doby trvania

Ciprofloxacín sa má podávať súbežne s vhodnou antibakteriálnou látkou (vhodnými antibakteriálnymi látkami) v súlade s oficiálnymi usmerneniami.		neutropénie
Postexpozičná profylaxia a kuratívna liečba inhalačného antraxu u osôb vyžadujúcich parenterálnu liečbu.	400 mg dvakrát denne	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>
Podávanie lieku sa má začať čo najskôr po podozrení alebo po potvrdení expozície.		

Pediatrická populácia

Indikácie	Denná dávka v mg	Celková dĺžka trvania liečby (vrátane prechodu na perorálnu liečbu hneď, ako je to možné)
Cystická fibróza	10 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	10 až 14 dní
Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída	6 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne až 10 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	10 až 21 dní
Postexpozičná kuratívna liečba inhalačného antraxu u osôb vyžadujúcich parenterálnu liečbu. Podávanie lieku sa má začať čo najskôr po podozrení alebo po potvrdení expozície.	10 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne až 15 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>
Iné závažné infekcie	10 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	Podľa druhu infekcie

Starší pacienti

Starší pacienti majú dostať dávku zvolenú podľa závažnosti infekcie a klirensu kreatinínu pacienta.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Odporúčané začiatkové a udržiavacie dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek:

Klírens kreatinínu [ml/min/1,73 m ²]	Kreatinín v sére [μmol/l]	Intravenózna dávka [mg]
> 60	< 124	Pozri zvyčajné dávkovanie.
30 – 60	124 až 168	200 až 400 mg každých 12 h
< 30	> 169	200 až 400 mg každých 24 h
Pacienti podstupujúci hemodialýzu	> 169	200 až 400 mg každých 24 h (po dialýze)
Pacienti podstupujúci peritoneálnu dialýzu	> 169	200 až 400 mg každých 24 h

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.
Dávkovanie u detí s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene sa neskúmalo.

Spôsob podávania

Ciprofloxacín VIOSER 2 mg/ml infúzny roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Ak je

zakalený, nesmie sa použiť.

Ciprofloxacín sa má podávať prostredníctvom intravenózneho infúzie. U detí je dĺžka trvania infúzie 60 minút.

U dospelých pacientov je čas podávania infúzie 60 minút pre 400 mg lieku Ciprofloxacín VIOSER infúzny roztok a 30 minút pre 200 mg lieku Ciprofloxacín VIOSER infúzny roztok. Pomalá infúzia do veľkej žily minimalizuje diskomfort pacienta a zníži riziko podráždenia žily.

Infúzny roztok sa môže podávať infúzne buď priamo alebo po zmiešaní s inými kompatibilnými infúznymi roztokmi (pozri časť 6.6).

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 (muskuloskeletálny, nervový, psychiatrický 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 s grampozitívnymi a anaeróbnymi patogénmi

Monoterapia ciprofloxacínom nie je vhodná na liečbu závažných infekcií a infekcií, ktoré môžu byť spôsobené grampozitívnymi alebo anaeróbnymi patogénmi. Pri takýchto infekciách sa ciprofloxacín musí podávať súbežne s inými vhodnými antibakteriálnymi látkami.

Streptokokové infekcie (vrátane *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacín sa neodporúča na liečbu streptokokových infekcií z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

Infekcie genitálneho traktu

Epididymoorchitída a zápalové ochorenia panvy môžu spôsobovať izoláty *Neisseria gonorrhoeae* rezistentné na fluórchinolóny.

Pri epididymoorchitíde a zápalových ochoreniach panvy sa má empirická liečba ciprofloxacínom zvážiť iba v kombinácii s iným vhodným antibiotikom (napr. cefalosporín), pokiaľ nemožno vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú na ciprofloxacín. Ak sa po 3 dňoch liečby nedosiahne klinické zlepšenie, liečba sa má prehodnotiť.

Komplikované infekcie močových ciest

Rezistencia *Escherichia coli* – najčastejšieho patogénu spôsobujúceho komplikované infekcie močových ciest – na fluórchinolóny sa líši naprieč Európskou úniou. Predpisujúci lekári majú zohľadniť lokálnu prevalenciu rezistencie *Escherichia coli* na fluórchinolóny.

Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída

Liečba infekcií močových ciest ciprofloxacínom sa má zvážiť, ak nie je možné použiť iné liečebné postupy, a mala by byť založená na výsledkoch mikrobiologickej dokumentácie. Klinické skúšania zahŕňali deti a dospievajúcich vo veku 1 – 17 rokov.

Intraabdominálne infekcie

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti ciprofloxacínu v liečbe intraabdominálnych infekcií po chirurgickom zákroku.

Cestovateľská hnačka

Pri výbere ciprofloxacínu sa má zohľadniť informácia o rezistencii príslušných patogénov na ciprofloxacín v navštívenej krajine.

Infekcie kostí a kĺbov

Ciprofloxacín sa má použiť v kombinácii s inými antibiotikami podľa výsledkov mikrobiologickej dokumentácie.

Inhalačný antrax

Použitie u ľudí je založené na údajoch o citlivosti *in vitro* a na experimentálnych údajoch od zvierat spolu s obmedzenými údajmi od ľudí. Ošetrojúci lekári majú zohľadniť národné a/alebo medzinárodné konsenzuálne dokumenty týkajúce sa liečby antraxu.

Pediatrická populácia

Používanie ciprofloxacínu u detí a dospelých má byť v súlade s dostupnými oficiálnymi usmerneniami. Liečbu ciprofloxacínom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou cystickej fibrózy a/alebo závažných infekcií u detí a dospelých.

Preukázalo sa, že ciprofloxacín spôsobuje artropatiu nosných kĺbov juvenilných zvierat. Údaje o bezpečnosti z randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie s použitím ciprofloxacínu u detí (ciprofloxacín: n = 335, priemerný vek = 6,3 rokov; komparátory: n = 349, priemerný vek = 6,2 rokov; vekový rozsah = 1 až 17 rokov) odhalili výskyt suspektnej artropatie súvisiacej s liekom (rozpoznané z klinických prejavov a príznakov súvisiacich s kĺbmi) v deň +42, v hodnote 7,2 % a 4,6 %. Príslušný výskyt artropatie súvisiacej s liekom po 1 roku sledovania bol 9,0 % a 5,7 %. Postupné zvyšovanie prípadov suspektnej artropatie súvisiacej s liekom nebolo medzi jednotlivými skupinami štatisticky významné. Liečba sa má začať až po dôkladnom vyhodnotení prínosov/rizík z dôvodu možných nežiaducich udalostí súvisiacich s kĺbmi a/alebo okolitým tkanivom (pozri časť 4.8).

Infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze

Klinické skúšania zahŕňali deti a dospelých vo veku 5 – 17 rokov. S liečbou detí vo veku 1 až 5 rokov sú k dispozícii obmedzenejšie skúsenosti.

Iné špecifické závažné infekcie

Iné závažné infekcie v súlade s oficiálnym usmernením alebo po dôkladnom vyhodnotení prínosov a rizík, keď nemožno použiť iné liečby, alebo po zlyhaní konvenčnej liečby a keď mikrobiologická dokumentácia môže odôvodniť použitie ciprofloxacínu.

Použitie ciprofloxacínu na liečbu špecifických závažných infekcií iných než tie, ktoré sú uvedené vyššie sa v klinických skúšaniach nehodnotilo a klinické skúsenosti sú obmedzené. V dôsledku toho sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov s týmito infekciami.

Precitlivosť

Precitlivosť a alergické reakcie, vrátane anafylaxie a anafylaktoidných reakcií, sa môžu vyskytnúť po podaní jednorazovej dávky (pozri časť 4.8) a môžu byť život ohrozujúce. Ak sa vyskytne takáto reakcia, liečba ciprofloxacínom sa má ukončiť a vyžaduje sa primerané lekárske ošetrovanie.

Tendinitída a ruptúra šľachy

Ciprofloxacín sa vo všeobecnosti nemá používať u pacientov s anamnézou ochorení/porúch šliach súvisiacich s liečbou chinolónmi. Napriek tomu možno vo veľmi zriedkavých prípadoch, po mikrobiologickej dokumentácii organizmu spôsobujúceho infekciu a po vyhodnotení pomeru rizík/prínosov, ciprofloxacín predpísať týmto pacientom na liečbu niektorých závažných infekcií, najmä v prípade zlyhania štandardnej liečby alebo bakteriálnej rezistencie, keď mikrobiologické údaje môžu odôvodniť použitie ciprofloxacínu.

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 aj po niekoľkých mesiacoch po ukončení liečby (pozri časť 4.8). Riziko tendinitídy a ruptúry šľachy je zvýšené u starších pacientov, u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov s transplantovanými solídnymi 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 končatina (postihnuté končatiny) sa má (majú) príslušne liečiť (napr. imobilizáciou). Pri výskyte prejavov tendinopatie sa kortikosteroidy nemajú používať.

Pacienti s myasténiou gravis

Ciprofloxacín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s myasténiou gravis, pretože u nich môže dôjsť k exacerbácii príznakov (pozri časť 4.8).

Aneuryzma aorty a disekcia aorty

Epidemiologické štúdie uvádzajú zvýšené riziko aneuryzmy a disekcie aorty, predovšetkým u starších pacientov, po použití fluórchinolónov.

Fluórchinolóny sa majú preto používať iba po starostlivom posúdení pomeru prínosu a rizika a zvážení iných liečebných možností u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou ochorenia aneuryzmy alebo u pacientov s diagnostikovanou už existujúcou aneuryzmou aorty a/alebo disekciou aorty alebo v prípade výskytu iných rizikových faktorov alebo stavov, ktoré sú predispozičnými faktormi k vzniku aneuryzmy a disekcie aorty (napr. Marfanov syndróm, vaskulárny Ehlersov-Danlosov syndróm, Takayasuova arteritída, obrovskobunková arteritída, Behçetova choroba, hypertenzia, známa ateroskleróza).

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

Poruchy zraku

Ak sa zhorší zrak alebo ak sa objavia akékoľvek problémy s očami, je potrebné okamžite sa obrátiť na očného lekára.

Fotosenzitivita

Preukázalo sa, že ciprofloxacín spôsobuje fotosenzitívne reakcie. Pacientov používajúcich ciprofloxacín treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali priamej expozícii silnému slnečnému žiareniu alebo UV žiareniu (pozri časť 4.8).

Záchvaty kŕčov

Ciprofloxacín, tak ako iné chinolóny, je známym spúšťačom záchvatov kŕčov alebo znižuje prah vzniku záchvatov kŕčov. Boli hlásené prípady *status epilepticus*. U pacientov s poruchami CNS, ktorí môžu mať predispozíciu na vznik záchvatov kŕčov, sa má ciprofloxacín použiť s opatrnosťou.

V prípade výskytu záchvatov kŕčov sa má liečba ciprofloxacínom ukončiť (pozri časť 4.8).

Periférna neuropatia

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

Psychické reakcie

Už po prvom podaní ciprofloxacínu sa môžu vyskytnúť psychické reakcie. V zriedkavých prípadoch sa môže depresia alebo psychóza rozvinúť k samovražedným predstavám/myšlienkam, ktoré vedú k pokusom o samovraždu alebo k uskutočneniu samovraždy. Ak sa objavia takéto prípady, liečba ciprofloxacínom sa má ukončiť.

Srdcové poruchy

Je potrebná opatrnosť pri používaní fluórchinolónov vrátane ciprofloxacínu u pacientov so známymi rizikovými faktormi súvisiacimi s predĺžením QT intervalu, ako napríklad:

- vrodený syndróm predĺženého QT
- súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká)
- nekorigovaná nerovnováha elektrolytov (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia)
- srdcové ochorenie (napr. zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, bradykardia).

Starší pacienti a ženy môžu byť citlivejší na lieky, ktoré predlžujú QTc interval. Fluórchinolóny vrátane ciprofloxacínu sa preto majú používať u tejto skupiny osôb s opatrnosťou. (Pozri časť 4.2 Starší pacienti, časť 4.5, časť 4.8, časť 4.9.)

Dysglykémia

Rovnako, ako pri všetkých chinolónoch, boli hlásené poruchy hladiny glukózy v krvi vrátane hypoglykémie a hyperglykémie (pozri časť 4.8), prevažne u starších diabetických pacientov, ktorí boli súbežne liečení perorálnymi antidiabetikami (napr. glibenklamid) alebo inzulínom. Boli hlásené prípady hypoglykemickej kómy. U diabetických pacientov sa odporúča dôkladné sledovanie hladiny glukózy v krvi.

Gastrointestinálny systém

Výskyt závažnej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby alebo po liečbe (vrátane niekoľkých týždňov po ukončení liečby) môže poukazovať na kolitídu súvisiacu s antibiotikami (život ohrozujúci stav, ktorý môže mať fatálne následky), ktorá si vyžaduje okamžitú liečbu (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa má liečba ciprofloxacínom okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, sú v takomto prípade kontraindikované.

Obličky a močový systém

Hlásila sa kryštallúria v súvislosti s použitím ciprofloxacínu (pozri časť 4.8). Pacienti dostávajúci ciprofloxacín majú byť dostatočne hydratovaní a treba zabrániť nadmernej zásaditosti moču.

Porucha funkcie obličiek

Keďže sa ciprofloxacín prevažne vylučuje nezmenený obličkami, pacientom s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť tak, ako je to uvedené v časti 4.2, aby sa predišlo zvýšenému výskytu nežiaducich liekových reakcií kvôli akumulácii ciprofloxacínu.

Hepatobiliárny systém

Pri ciprofloxacíne sa hlásili prípady hepatálnej nekrózy a život ohrozujúceho zlyhania pečene (pozri časť 4.8). V prípade akýchkoľvek prejavov a príznakov ochorenia pečene (ako napríklad anorexia, žltáčka, tmavý moč, pruritus alebo citlivosť brucha) sa má liečba ukončiť.

Deficit glukózo-6-fosfátdehydrogenázy

U pacientov s deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy sa pri liečbe ciprofloxacínom hlásili hemolytické reakcie. U týchto pacientov sa ciprofloxacín nemá používať, pokiaľ potenciálny prínos nepreváži možné riziko. V takomto prípade sa má sledovať potenciálny výskyt hemolýzy.

Rezistencia

Počas alebo po liečbe ciprofloxacínom možno izolovať baktérie, ktoré vykazujú rezistenciu na ciprofloxacín, s klinicky zjavnou superinfekciou alebo bez nej. Počas predĺženého trvania liečby a pri liečbe nozokomiálnych infekcií a/alebo infekcií spôsobených druhmi *Staphylococcus* a *Pseudomonas* je možné významné riziko selekcie baktérií rezistentných na ciprofloxacín.

Cytochróm P450

Ciprofloxacín inhibuje CYP1A2, a preto môže zvýšiť koncentráciu súbežne podávaných liečiv metabolizovaných týmto enzýmom v sére (napr. teofylín, klozapín, olanzapín, ropinirol, tizanidín, duloxetín, agomelatín). Preto sa musia u pacientov užívajúcich tieto liečivá súbežne s ciprofloxacínom dôkladne sledovať klinické prejavy predávkovania a môže byť potrebné stanovenie koncentrácie v sére (napr. teofylínu) (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie ciprofloxacínu a tizanidínu je kontraindikované.

Metotrexát

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

Interakcia s testami

Aktivita ciprofloxacínu *in vitro* proti *Mycobacterium tuberculosis* môže spôsobiť falošne negatívne výsledky bakteriologických testov na vzorkách od pacientov súčasne užívajúcich ciprofloxacín.

Reakcia v mieste podania injekcie

Pri intravenóznom podávaní ciprofloxacínu sa hlásili lokálne reakcie v mieste intravenózneho podania. Tieto reakcie sú častejšie, ak je čas infúzie 30 minút alebo menej. Môžu sa prejavovať ako lokálne kožné reakcie, ktoré po ukončení infúzie rýchlo ustúpia. Následné intravenózne podávanie nie je kontraindikované, pokiaľ sa tieto reakcie opätovne nevrátia alebo nezhoršia.

Sodík

Tento liek obsahuje 3,724 mg sodíka na 1 ml.

Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml (100 ml fľaša)

Tento liek obsahuje 372,4 mg sodíka na 100 ml, čo zodpovedá 19 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml (200 ml fľaša)

Tento liek obsahuje 744,8 mg sodíka na 200 ml, čo zodpovedá 37 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 112 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml infúzny roztok sa považuje za roztok s vysokým obsahom sodíka. Toto by sa malo brať do úvahy najmä u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ciprofloxacín:

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Ciprofloxacín sa má rovnako ako ostatné fluórchinolóny používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká) (pozri časť 4.4.).

Probenecid

Probenecid zasahuje do vylučovania ciprofloxacínu obličkami. Súbežné podávanie probenecidu a ciprofloxacínu zvyšuje koncentrácie ciprofloxacínu v sére.

Účinky ciprofloxacínu na iné lieky:

Tizanidín

Tizanidín sa nesmie podávať spolu s ciprofloxacínom (pozri časť 4.3). V klinickej štúdii so zdravými osobami došlo k zvýšeniu koncentrácie tizanidínu v sére (zvýšenie C_{max} : 7-násobné, rozsah: 4 až 21-násobné; zvýšenie AUC: 10-násobné, rozsah: 6 až 24-násobné) pri súbežnom podávaní s ciprofloxacínom. Zvýšená koncentrácia tizanidínu v sére súvisí so zosilneným hypotenzným a sedatívnym účinkom.

Metotrexát

Transport metotrexátu tubulami obličiek môže byť inhibovaný súbežným podaním ciprofloxacínu, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín metotrexátu a zvýšenému riziku toxických reakcií súvisiacich s metotrexátom. Súbežné používanie sa neodporúča (pozri časť 4.4.).

Teofylín

Súbežné podávanie ciprofloxacínu a teofylínu môže spôsobovať nežiaduce zvýšenie koncentrácie teofylínu v sére. To môže viesť k vedľajším účinkom vyvolaným teofylínom, ktoré môžu byť zriedkavo život ohrozujúce alebo fatálne. Počas kombinovaného použitia sa má kontrolovať koncentrácia teofylínu v sére a ak je potrebné, dávka teofylínu sa má znížiť (pozri časť 4.4).

Iné deriváty xantínu

Pri súbežnom podávaní ciprofloxacínu a kofeínu alebo pentoxifylínu (oxpentifylínu) sa hlásili zvýšené koncentrácie týchto derivátov xantínu v sére.

Fenytoín

Súbežné podávanie ciprofloxacínu a fenytoínu môže spôsobiť zvýšenie alebo zníženie hladín fenytoínu v sére, a preto sa odporúča sledovanie hladín liečiva.

Cyklosporín

Pri súbežnom podávaní ciprofloxacínu s liekmi s obsahom cyklosporínu sa pozorovalo prechodné zvýšenie koncentrácie kreatinínu v sére. Je preto nevyhnutné, aby sa u týchto pacientov často (dvakrát týždenne) kontrolovali koncentrácie kreatinínu v sére.

Antagonisty vitamínu K

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s antagonistom vitamínu K môže zosilniť jeho antikoagulačné účinky. Riziko sa môže líšiť v závislosti od danej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, a preto je zložité vyhodnotiť príspevok ciprofloxacínu k zvýšeniu INR (medzinárodný normalizovaný pomer). Počas a krátko po súbežnom podávaní ciprofloxacínu a antagonistov vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol, fenprokumón alebo fluindión) je potrebné často sledovať INR.

Duloxetín

V klinických štúdiách sa preukázalo, že súbežné podávanie duloxetínu so silnými inhibítormi izoenzýmu CYP450 1A2, ako je fluvoxamín, môže viesť k zvýšeniu AUC a $C_{\max}$ duloxetínu. Hoci nie sú dostupné klinické údaje týkajúce sa novej interakcie s ciprofloxacínom, pri súbežnom podávaní sa môžu očakávať podobné účinky (pozri časť 4.4).

Ropinirol

V klinickej štúdii sa preukázalo, že súbežné používanie ropinirolu s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom izoenzýmu CYP450 1A2, spôsobuje zvýšenie $C_{\max}$ a AUC ropinirolu o 60 % a 84 %, v uvedenom poradí. Počas a krátko po súbežnom podávaní s ciprofloxacínom sa odporúča sledovanie vedľajších účinkov súvisiacich s ropinirolom a náležitá úprava dávky (pozri časť 4.4).

Lidokaín

U zdravých osôb sa preukázalo, že súbežné podávanie liekov s obsahom lidokaínu spolu s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom izoenzýmu CYP450 1A2, znižuje klírens intravenózne podaného lidokaínu o 22 %. Hoci mala liečba lidokaínom dobrú znášanlivosť, pri súbežnom podávaní s ciprofloxacínom sa môže objaviť potenciálna interakcia spojená s nežiaducimi účinkami.

Klozapín

Po súbežnom podávaní 250 mg ciprofloxacínu s klozapínom počas 7 dní sa koncentrácie klozapínu a N-desmetylklozapínu v sére zvýšili o 29 % a 31 %, v uvedenom poradí. Počas a krátko po súbežnom podávaní s ciprofloxacínom sa odporúča klinický dohľad a náležitá úprava dávkovania klozapínu (pozri časť 4.4).

Sildenafil

$C_{\max}$ a AUC sildenafilu sa zvýšili približne dvojnásobne u zdravých osôb po perorálnej dávke 50 mg podanej súbežne s 500 mg ciprofloxacínu. Pri predpisovaní ciprofloxacínu spolu so sildenafilom je preto potrebná opatrnosť a je potrebné zvážiť riziká a prínosy.

Agomelatín

V klinických štúdiách sa preukázalo, že fluvoxamín, ako silný inhibítor izoenzýmu CYP450 1A2, výrazne inhibuje metabolizmus agomelatínu, čo vedie až k 60-násobnému zvýšeniu expozície

agomelatinu. Hoci nie sú dostupné žiadne klinické údaje týkajúce sa možnej interakcie s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom izoenzýmu CYP450 1A2, pri súbežnom podávaní možno očakávať podobné účinky (pozri „Cytochróm P450“ v časti 4.4).

Zolpidem

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dostupné údaje o podávaní ciprofloxacínu gravidným ženám nepoukazujú na malformácie alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu ciprofloxacínu. Štúdie na zvieratách nepreukazujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. U juvenilných a prenatálnych zvierat vystavených účinku chinolónov sa pozorovali vplyvy na nevyvinutú chrupavku, preto sa nedá vylúčiť, že toto liečivo môže v nevyvinutom ľudskom organizme/plode zapríčiniť poškodenie chrupavky kĺbov (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu ciprofloxacínu počas gravidity.

Dojčenie

Ciprofloxacín sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu potenciálneho rizika poškodenia kĺbov sa ciprofloxacín nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ciprofloxacínu na mužskú a ženskú plodnosť. Štúdie plodnosti vykonané na zvieratách neodhalili žiadne známky poškodenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ciprofloxacín VIOSER 2 mg/ml infúzny roztok má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na svoje neurologické účinky môže ciprofloxacín ovplyvniť reakčný čas. Schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť preto znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami (*adverse drug reaction*, ADR) sú nevoľnosť, hnačka, vracanie, prechodné zvýšenie hladín transamináz, vyrážka a reakcie v mieste podania injekcie a infúzie.

ADR získané z klinických štúdií a v rámci dohľadu nad liekom po uvedení ciprofloxacínu na trh (perorálna, intravenózna a sekvenčná liečba) zoradené podľa kategórií frekvencie sú uvedené nižšie. Analýza frekvencie zohľadňuje údaje o perorálnom aj intravenóznom podávaní ciprofloxacínu.

Trieda orgánových systémov	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Mykotické superinfekcie			

Poruchy krvi a lymfatického systému		Eozinofília	Leukopénia Anémia Neutropénia Leukocytóza Trombocytopénia Trombocytémia	Hemolytická anémia Agranulocytóza Pancytopenia (život ohrozujúca) Útlm činnosti kostnej drene (život ohrozujúci)	
Poruchy imunitného systému			Alergická reakcia Alergický edém/angioedém	Anafylaktická reakcia Anafylaktický šok (život ohrozujúci) (pozri časť 4.4) Reakcia podobná sérovej chorobe	
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (<i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH</i>)
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Hyperglykémia Hypoglykémia (pozri časť 4.4)		Hypoglykemická kóma (pozri časť 4.4)
Psychiatrické poruchy*		Psychomotorická hyperaktivita/nepokoj	Zmätenosť a dezorientácia Úzkostná reakcia Abnormálne sny Depresia (potenciálne vedúca k samovražedným predstavám/myšlienkam alebo pokusom o samovraždu alebo k uskutočneniu samovraždy) (pozri časť 4.4) Halucinácie	Psychotické reakcie (potenciálne vedúce k samovražedným predstavám/myšlienkam alebo pokusom o samovraždu alebo k uskutočneniu samovraždy) (pozri časť 4.4)	Mánia, vrátane hypománie
Poruchy nervového systému*		Bolesť hlavy Závrat Poruchy spánku Poruchy chuti	Parestézia a dyzestézia Hypestézia Triaška Záchvaty kŕčov (vrátane <i>status epilepticus</i> , pozri časť 4.4)	Migréna Narušená koordinácia Porucha chôdze Poruchy čuchového nervu Intrakraniálna hypertenzia a	Periférna neuropatia a polyneuropatia (pozri časť 4.4)

			Vertigo	<i>pseudotumor cerebri</i>	
Poruchy oka*			Poruchy zraku (napr. diplopia)	Skreslenie vizuálneho rozlišovania farieb	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinitus Strata sluchu/ zhoršenie sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Tachykardia		Ventrikulárna arytmia, <i>torsades de pointes</i> (hlásené prevažne u pacientov s rizikovými faktormi predĺženia QT), predĺženie QT na EKG (pozri časti 4.4 a 4.9)
Poruchy ciev			Vazodilatácia Hypotenzia Synkopa	Vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe (vrátane astmatického stavu)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť Hnačka	Vracanie Gastrointestinálne a abdominálne bolesti Dyspepsia Plynatosť	Kolitída súvisiaca s antibiotikami (veľmi zriedkavo s možnými fatálnymi následkami) (pozri časť 4.4)	Pankreatitída	
Poruchy pečene a žľových ciest		Zvýšené hladiny transamináz Zvýšená hladina bilirubínu	Porucha funkcie pečene Cholestatická žltacka Hepatitída	Nekróza pečene (veľmi zriedkavo prechádzajúca do život ohrozujúceho zlyhania pečene) (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Svrbenie Urtikária	Fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)	Petechie Multiformný erytém Nodózny erytém Stevensov-Johnsonov syndróm (potenciálne život ohrozujúci) Toxická epidermálna nekrolýza (potenciálne život	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

				ohrozujúca)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*		Bolesť svalov a kostí (napr. bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v hrudníku) Artralgia	Myalgia Artritída Zvýšený svalový tonus a kŕče	Svalová slabosť Tendinitída Ruptúra šľachy (najmä Achillovej šľachy) (pozri časť 4.4) Exacerbácia príznakov myasténie gravis (pozri časť 4.4)	
Poruchy obličiek a močových ciest		Porucha funkcie obličiek	Zlyhanie obličiek Hematúria Kryštálie (pozri časť 4.4) Tubulo-intersticiálna nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Reakcie v mieste podania injekcie a infúzie (len intravenózne podanie)	Asténia Horúčka	Edém Potenie (hyperhidróza)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	Zvýšená hladina amylázy		Zvýšené hodnoty medzi-národného normalizovaného pomeru (u pacientov liečených antagonistami vitamínu K)

*V súvislosti s používaním chinolónov a fluorchinolónov boli hlásené, v niektorých prípadoch bez ohľadu na už 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 a neuralgiou, únava, psychické príznaky (vrátane porúch spánku, úzkosti, záchvatov paniky, depresie a samovražedných myšlienok), porucha pamäti a koncentrácie a porucha sluchu, zraku, chuti a čuchu) (pozri časť 4.4).

Nasledujúce nežiaduce účinky majú vyššiu kategóriu frekvencie v podskupinách pacientov dostávajúcich intravenózne alebo sekvenčnú (najprv intravenózne a potom perorálnu) liečbu:

Časté	Vracanie, prechodné zvýšenie hladín transamináz, vyrážka
Menej časté	Trombocytopenia, trombocytémia, zmätenosť a dezorientácia, halucinácie, parestézia a dyzestézia, záchvaty kŕčov, vertigo, poruchy zraku, strata sluchu, tachykardia, vazodilatácia, hypotenzia, prechodná porucha funkcie pečene, cholestatická žltacka, zlyhanie obličiek, edém
Zriedkavé	Pancytopenia, útlm činnosti kostnej drene, anafylaktický šok, psychotické reakcie, migréna, poruchy čuchového nervu, zhoršenie sluchu, vaskulitída, pankreatitída, nekróza pečene, petechie, ruptúra šľachy

Pediatrická populácia

Incidencia artropatie (artralgia, artritída) uvedená vyššie sa vzťahuje na údaje zozbierané v štúdiách u dospelých. U detí sa výskyt artropatie hlásil často (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

Hlásilo sa, že predávkovanie dávkou 12 g viedlo k miernym príznakom toxicity. Hlásilo sa, že akútne predávkovanie dávkou 16 g spôsobilo akútne zlyhanie obličiek.

Medzi príznaky predávkovania patria závrat, tras, bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov, halucinácie, zmätenosť, abdominálny diskomfort, porucha funkcie obličiek a pečene, ako aj kryštalúria a hematúria. Hlásila sa reverzibilná renálna toxicita.

Okrem rutinných neodkladných opatrení, napr. výplach žalúdka s následným podaním aktívneho uhlia, sa odporúča sledovať funkciu obličiek, vrátane hodnoty pH moču a ak je to potrebné zvýšiť kyslosť, aby sa zabránilo vzniku kryštalúrie. Pacienti by sa mali udržiavať dobre hydratovaní. Antacidá s obsahom vápnika alebo horčíka môžu teoreticky znížiť absorpciu ciprofloxacínu pri predávkovaní.

Iba malé množstvo ciprofloxacínu (< 10 %) sa odstráni hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

V prípade predávkovania má byť zahájená symptomatická liečba. Z dôvodu možného predĺženia QT intervalu sa má pristúpiť k sledovaniu EKG.

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 vyplýva z inhibície topoizomerázy typu II (DNA gyráza) a topoizomerázy IV, ktoré sú potrebné na replikáciu, transkripciu, reparáciu a rekombináciu bakteriálnej DNA.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah:

Účinnosť závisí najmä od vzťahu medzi maximálnou koncentráciou v sére (C_{max}) a minimálnou inhibičnou koncentráciou (*minimum inhibitory concentration*, MIC) ciprofloxacínu pre bakteriálny patogén a vzťahu medzi plochou pod krivkou (*area under the curve*, AUC) a MIC.

Mechanizmus rezistencie:

Rezistencia na ciprofloxacín *in vitro* môže byť získaná prostredníctvom postupného procesu mutácií cieľového miesta na DNA gyráze aj topoizomeráze IV. Dosiahnutý stupeň skríženej rezistencie medzi ciprofloxacínom a inými fluórchinolónmi je variabilný. Jednotlivé mutácie nemusia viesť ku klinickej rezistencii, ale viacnásobné mutácie vo všeobecnosti vedú ku klinickej rezistencii na mnohé alebo všetky liečivá v danej triede.

Mechanizmy rezistencie založené na nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpe pre liečivo môžu mať rozličný vplyv na citlivosť na fluórchinolóny, čo závisí od fyzikálno-chemických vlastností rôznych liečiv v danej triede a afinity transportných systémov pre každé liečivo. Všetky mechanizmy rezistencie *in vitro* sú často pozorované na klinických izolátoch. Mechanizmy rezistencie, ktoré

inaktivujú iné antibiotiká, ako sú permeačné bariéry (bežné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxné mechanizmy môžu tiež ovplyvniť citlivosť na ciprofloxacín.

Hlásila sa rezistencia sprostredkovaná plazmidmi kódovaná qnr-génmi.

Spektrum antibakteriálnej aktivity:

Hraničné hodnoty oddeľujú citlivé kmene od kmeňov s intermediárnou citlivosťou a tieto od rezistentných kmeňov:

Odporičania EUCAST

Mikroorganizmy	Citlivé	Rezistentné
Enterobaktérie	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
Druhy <i>Salmonella</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Druhy <i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
Druhy <i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
Druhy <i>Staphylococcus</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i> *	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Druhovo nešpecifické hraničné hodnoty*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
¹ druhy <i>Staphylococcus</i> - hraničné hodnoty pre ciprofloxacín sa vzťahujú na liečbu vysokými dávkami.		
* Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhom boli stanovené najmä na základe údajov PK/PD a sú nezávislé od distribúcie MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pre druhy, ktorým nebola stanovená druho špecifická hraničná hodnota, a nie pre tie druhy, u ktorých sa testovanie citlivosti neodporúča.		

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a s časom meniť, a obzvlášť pri liečbe závažných infekcií je potrebné poznať lokálne informácie týkajúce sa rezistencie. V prípade potreby si treba vyžiadať radu odborníka, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že účinnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcií otázná.

Skupiny príslušných druhov podľa citlivosti na ciprofloxacín (druhy *Streptococcus* pozri v časti 4.4)

BEŽNE CITLIVÉ DRUHY
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>
Druhy <i>Aeromonas</i>
Druhy <i>Brucella</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
Druhy <i>Legionella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
Druhy <i>Pasteurella</i>
Druhy <i>Salmonella</i> *
Druhy <i>Shigella</i> *
Druhy <i>Vibrio</i>
<i>Yersinia pestis</i>

<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u>	
<i>Mobiluncus</i>	
<u>Iné mikroorganizmy</u>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)	
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)	
DRUHY, U KTORÝCH MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM ZÍSKANÁ REZISTENCIA	
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>	
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)	
Druhy <i>Staphylococcus</i> *(2)	
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>	
<i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺	
<i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ *	
Druhy <i>Campylobacter</i> ⁺ *	
<i>Citrobacter freundii</i> *	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i> *	
<i>Escherichia coli</i> *	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
<i>Morganella morganii</i> *	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	
<i>Proteus mirabilis</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i> *	
Druhy <i>Providencia</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Serratia marcescens</i> *	
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u>	
Druhy <i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Propionibacterium acne</i>	
PRIRODZENÉ REZISTENTNÉ MIKROORGANIZMY	
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u>	
Okrem vyššie uvedených	
<u>Iné mikroorganizmy</u>	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
*	Klinická účinnosť bola preukázaná pre citlivé izoláty v schválených klinických indikáciách.
+	Miera rezistencie ≥ 50 % v jednej alebo viacerých krajinách EÚ.
(\$)	Prirodzená intermediárna citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.
(1)	Uskutočnili sa štúdie na experimentálnych zvieratách infikovaných inhaláciou spór baktérie <i>Bacillus anthracis</i> ; tieto štúdie odhalili, že nasadenie antibiotík skoro po expozícii zabraňuje výskytu ochorenia, ak sa liečba zameria na zníženie počtu spór v organizme pod infekčnú dávku. Odporúčané použitie u ľudí sa zakladá primárne na <i>in vitro</i> citlivosti a na experimentálnych údajoch u zvierat spolu s obmedzenými údajmi u ľudí. Dvojmesačná liečba u dospelých s perorálne podávaným ciprofloxacínom v dávke 500 mg dvakrát denne sa považuje za účinnú prevenciu infekcie antraxom u ľudí. Ošetrojúci lekár má zohľadniť národné a/alebo medzinárodné konsenzuálne dokumenty týkajúce sa liečby antraxu.

- (2) *S. aureus* rezistentný na meticilín veľmi často vykazuje súbežnú rezistenciu na fluórchinolóny. Miera rezistencie na meticilín je asi 20 až 50 % u všetkých druhov stafylokokov a je zvyčajne vyššia u nemocničných izolátov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intravenóznei infúzii ciprofloxacínu sa priemerné maximálne koncentrácie v sére dosiahli na konci infúzie. Farmakokinetika ciprofloxacínu bola lineárna v rozsahu dávok až do 400 mg podávaných intravenózne.

Porovnanie farmakokinetických parametrov pre dávkovací režim s intravenóznym podávaním dvakrát denne a trikrát denne neposkytlo žiadny dôkaz kumulácie liečiva pri ciprofloxacíne a jeho metabolitoch.

60-minútová intravenózna infúzia 200 mg ciprofloxacínu alebo perorálne podávanie 250 mg ciprofloxacínu, v oboch prípadoch podávané každých 12 hodín, poskytl ekvivalentnú plochu pod krivkou časového priebehu koncentrácie v sére (AUC).

60-minútová intravenózna infúzia 400 mg ciprofloxacínu podávaná každých 12 hodín bola s ohľadom na AUC biologicky ekvivalentná perorálnej dávke 500 mg podávanej každých 12 hodín.

Intravenózna dávka 400 mg podávaná počas 60 minút každých 12 hodín viedla k podobnej hodnote C_{max} ako hodnota, ktorá sa pozorovala v prípade perorálnej dávky 750 mg.

60-minútová infúzia 400 mg ciprofloxacínu podávaná každých 8 hodín je ekvivalentná s ohľadom na AUC perorálnej dávke 750 mg podávanej každých 12 hodín.

Distribúcia

Väzba ciprofloxacínu na bielkoviny je nízka (20 – 30 %). Ciprofloxacín je v plazme prítomný prevažne v neionizovanej forme a má rozsiahly distribučný objem v rovnovážnom stave 2 – 3 l/kg telesnej hmotnosti. Ciprofloxacín dosahuje vysoké koncentrácie v rôznych tkanivách, ako sú pľúca (epitelová tekutina, alveolárne makrofágy, bioptické tkanivo), v dutinách, zápalových léziách (tekutina pľuzgierov spôsobených španielskymi muškami) a v urogenitálnom trakte (moč, prostata, endometrium), kde sa dosahujú celkové koncentrácie prekračujúce koncentrácie v plazme.

Biotransformácia

Hlásili sa nízke koncentrácie štyroch metabolitov, ktoré boli identifikované ako desetyléciprofloxacín (M 1), sulfociprofloxacín (M 2), oxociprofloxacín (M 3) a formylciprofloxacín (M 4). Metabolity vykazujú *in vitro* antimikrobiálnu aktivitu, ale nižšieho stupňa než východiskové liečivo.

Ciprofloxacín je známym stredne silným inhibítorom izoenzýmov CYP450 1A2.

Eliminácia

Ciprofloxacín sa vylučuje zväčša v nezmenenej forme obličkami a v menšom rozsahu aj stolicou.

Vylučovanie ciprofloxacínu (% z dávky)		
	Intravenózne podávanie	
	Moč	Stolica
Ciprofloxacín	61,5	15,2
Metabolity (M ₁ – M ₄)	9,5	2,6

Renálny klírens je v rozmedzí 180 – 300 ml/kg/h a celkový telesný klírens je v rozmedzí 480 – 600 ml/kg/h. Ciprofloxacín podlieha glomerulárnej filtrácii aj tubulárnej sekrécii. Závažná porucha funkcie obličiek vedie k predĺženiu biologického polčasu ciprofloxacínu až na 12 hodín.

K non-renálnemu klírensu ciprofloxacínu dochádza najmä z dôvodu aktívnej transintestinálnej sekrécie a metabolizmu. 1 % dávky sa vylučuje prostredníctvom žlče. Ciprofloxacín je prítomný v žlči vo vysokých koncentráciách.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov sú obmedzené.

V štúdiu u detí neboli $C_{\max}$ a AUC závislé od veku (vo veku viac ako jeden rok). Po opakovanom dávkovaní (10 mg/kg trikrát denne) sa nepozoroval žiadny významný nárast $C_{\max}$ a AUC.

U 10 detí vo veku menej ako 1 rok so závažnou sepsou bola $C_{\max}$ 6,1 mg/l (rozsah 4,6 – 8,3 mg/l) po 1-hodinovej intravenózne infúzii 10 mg/kg v porovnaní so 7,2 mg/l (rozsah 4,7 – 11,8 mg/l) u detí vo veku od 1 do 5 rokov. Hodnoty AUC boli 17,4 mg*h/l (rozsah 11,8 – 32,0 mg*h/l) a 16,5 mg*h/l (rozsah 11,0 – 23,8 mg*h/l) v príslušných vekových skupinách.

Tieto hodnoty sa nachádzajú v rámci rozsahu hláseného u dospelých pri terapeutických dávkach. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s rôznymi infekciami je u detí predikovaný priemerný biologický polčas približne 4 – 5 hodín a biologická dostupnosť perorálnej suspenzie je v rozsahu od 50 do 80 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní, karcinogénneho potenciálu alebo reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Tak ako mnohé iné chinolóny, aj ciprofloxacín je u zvierat fototoxický pri klinicky významných hladinách expozície. Údaje o fotomutagenite/fotokarcinogenite naznačujú slabý fotomutagénny alebo fototumorogénny účinok ciprofloxacínu *in vitro* a v štúdiách na zvieratách. Tento účinok bol porovnateľný s účinkom iných inhibítorov gyrázy.

Štúdie kĺbovej znášanlivosti

Tak ako sa hlásilo pre iné inhibítory gyrázy, aj ciprofloxacín spôsobuje poškodenie veľkých nosných kĺbov u nevyvinutých zvierat. Rozsah poškodenia chrupavky sa mení podľa veku, živočíšneho druhu a dávky; poškodenie možno obmedziť znížením zaťaženia kĺbov. V štúdiách na dospelých zvieratách (potkany, psy) sa neodhalili žiadne dôkazy poškodenia chrupaviek. V štúdiu u mladých psov plemena bigl ciprofloxacín spôsobil závažné kĺbové zmeny pri terapeutických dávkach po dvoch týždňoch liečby, ktoré boli pozorovateľné ešte po 5 mesiacoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina (S)-mliečna
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková, zriedená (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Pokiaľ nie je potvrdená kompatibilita s inými roztokmi/liečivami, infúzny roztok sa musí vždy podávať samostatne. Vizuálne prejavy inkompatibility sú napr. zrážanie, zákal a zmena sfarbenia.

Inkompatibilita sa prejavuje pri všetkých infúzných roztokoch/liečivách, ktoré sú fyzikálne alebo chemicky nestabilné pri hodnote pH roztoku (napr. penicilíny, roztoky heparínu), najmä v kombinácii s roztokmi upravenými na alkalickú hodnotu pH (pH roztokov ciprofloxacínu: 3,9 – 4,5).

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení a riedení

Liek sa má použiť ihneď po prvom otvorení a riedení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Neuchovávajú v chladničke alebo mrazničke.

Fľaše uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ciprofloxacin VIOSER sa dodáva v priehľadných fľašiach z polyetylénu s nízkou hustotou (*low density polyethylene*, LDPE) obsahujúcich 100 ml alebo 200 ml infúzneho roztoku. Fľaše sú vybavené dvojitém portom s LDPE viečkom.

Veľkosti balenia: papierová škatuľa s 10 fľašami obsahujúcimi 100 ml alebo 200 ml infúzneho roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Infúzny roztok ciprofloxacínu je kompatibilný s Ringerovým roztokom, Ringerovým laktátovým roztokom a 5 % alebo 10 % roztokom glukózy. Keď sa infúzne roztoky ciprofloxacínu miešajú s kompatibilnými infúznymi roztokmi, z mikrobiálnych dôvodov a z dôvodu citlivosti na svetlo sa musia tieto roztoky podať ihneď po zmiešaní.

Keďže je infúzny roztok citlivý na svetlo, fľaše sa majú vybrať z papierovej škatule až bezprostredne pred použitím.

Len na jednorazové použitie.

Pred podaním sa má infúzny roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť viditeľných častíc a zmenu sfarbenia. Má sa použiť iba číry a bezfarebný roztok.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala-Larisa,
Taxiarches, Trikala,
42100, Grécko
tel: +30 24310 83441
fax: +30 24310 83550

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0206/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026