

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ciprinol 250
250 mg, filmom obalené tablety

Ciprinol 500
500 mg, filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

250 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg ciprofloxacínu vo forme ciprofloxacínium-chloridu.

500 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg ciprofloxacínu vo forme ciprofloxacínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna 250 mg filmom obalená tableta obsahuje 30 mg sodíka.

Jedna 500 mg filmom obalená tableta obsahuje 60 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ciprinol 250: biele okrúhle filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ciprinol 500: biele oválne filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ciprinol 250 a Ciprinol 500 sú indikované na liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1). Pred začatím liečby je potrebné venovať osobitnú pozornosť dostupným informáciám o rezistencii voči ciprofloxacínu.

Dospelí:

- Infekcie dolných dýchacích ciest spôsobené gramnegatívnymi baktériami:
 - exacerbácia chronického obštrukčného ochorenia pľúc. Pri exacerbácii chronického obštrukčného ochorenia pľúc sa má Ciprinol použiť len vtedy, ak sa použitie iných antibakteriálnych látok, obvykle odporúčaných na liečbu týchto infekcií, považuje za nevhodné.
 - infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze alebo pri bronchiectázii
- pneumónia

- Chronický hnisavý zápal stredného ucha
- Akútna exacerbácia chronickej sínusitídy, najmä ak je spôsobená gramnegatívnymi baktériami
- Infekcie močových ciest
 - akútna nekomplikovaná cystitídaPri akútnej nekomplikovanej cystitíde sa má Ciprinol použiť len vtedy, ak sa použitie iných antibakteriálnych látok, obvykle odporúčaných na liečbu týchto infekcií, považuje za nevhodné.
 - akútna pyelonefritída
 - komplikované infekcie močových ciest
 - bakteriálna prostatitída
- Infekcie pohlavných orgánov
 - gonokoková uretritída a cervicitída vyvolaná citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymoorchitída vrátane prípadov vyvolaných citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
 - zápalové ochorenie panvy vrátane prípadov vyvolaných citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekcie gastrointestinálneho traktu (napr. hnačka cestovateľov)
- Intraabdominálne infekcie
- Infekcie kože a mäkkých tkanív spôsobené gramnegatívnymi baktériami
- Malígný zápal vonkajšieho ucha
- Infekcie kostí a kĺbov
- Profylaxia invazívnych infekcií spôsobených *Neisseria meningitidis*
- Inhalačný antrax (poexpozičná profylaxia a následná liečba)

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

Pediatrická populácia

- Broncho-pulmonálne infekcie spôsobené baktériami *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou
- Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída
- Inhalačný antrax (poexpozičná profylaxia a následná liečba)

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

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

Je potrebné zohľadniť oficiálne odporúčania týkajúce sa náležitého použitia antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa určuje podľa indikácie, závažnosti a miesta infekcie, citlivosti mikroorganizmu (mikroorganizmov) spôsobujúceho ochorenie na ciprofloxacín, funkcie obličiek pacienta a u detí

a dospievajúcich podľa telesnej hmotnosti.

Dĺžka liečby závisí od závažnosti ochorenia a klinického a mikrobiologického priebehu ochorenia.

Liečba infekcií spôsobených určitou baktériou (napr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* alebo *Stafylococci*) si môže vyžadovať vyššie dávky ciprofloxacínu a súbežné podávanie inej vhodnej antibakteriálnej látky (látok).

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

Dospelí

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (potenciálne zahrňajúca úvodnú 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 hnisavý zápal stredného ucha	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
	Malígný zápal vonkajšieho ucha	750 mg dvakrát denne	28 dní až 3 mesiace
Infekcie močových ciest (pozri časť 4.4)	Akútna nekomplikovaná cystitída	250 mg dvakrát denne až 500 mg dvakrát denne	3 dni
		U premenopauzálnych žien možno použiť jednorazovú dávku 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, v niektorých špecifických prípadoch možno pokračovať dlhšie než 21 dní (napr. pri abscesoch)
	Bakteriálna prostatitída	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	2 až 4 týždne (akútna) až po 4 až 6 týždňov (chronická)
Infekcie pohlavných orgánov	Gonokoková uretritída a cervicitída spôsobená citlivými baktériami <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg ako jednorazová dávka	1 deň (jednorazová dávka)
	Epididymoorchitída a zápalové ochorenia panvy vrátane prípadov vyvolaných 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 (potenciálne zahrňajúca úvodnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
Infekcie gastrointestinálneho traktu a intraabdominálne infekcie	Hnačka spôsobená bakteriálnymi patogénmi vrátane <i>Shigella spp.</i> inými než <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 a empirická liečba závažnej cestovateľskej hnačky	500 mg dvakrát denne	1 deň
	Hnačka spôsobená <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	500 mg dvakrát denne	5 dní
	Hnačka spôsobená <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg dvakrát denne	3 dni
	Brušný týfus	500 mg dvakrát denne	7 dní
	Intraabdominálne infekcie spôsobené gramnegatívnymi baktériami	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	5 až 14 dní
Infekcie kože a mäkkých tkanív spôsobené gramnegatívnymi baktériami		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	max. 3 mesiace
Ciprofloxacín sa môže použiť na liečbu pacientov s neutropéniou s horúčkou, ak je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou. Ciprofloxacín sa musí podávať súbežne s vhodnými antibakteriálnymi liečivami v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.		500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	Liečba má pokračovať počas celého obdobia neutropénie
Profylaxia invazívnych infekcií spôsobených <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg ako jednorazová dávka	1 deň (jednorazová dávka)
Poexpozícia profylaxia a následná liečba inhalačného antraxu u osôb, ktoré možno liečiť perorálne, ak je to klinicky opodstatnené. Podávanie lieku sa musí začať čo najskôr po podozrení alebo po potvrdení expozície.		500 mg dvakrát denne	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrická populácia

Indikácie	Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (potenciálne zahrňajúca úvodnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
Broncho- pulmonálne infekcie spôsobené baktériami <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientov s cystickou fibrózou	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, maximálne 750 mg v jednej dávke.	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, maximálne 750 mg v jednej dávke.	10 až 21 dní
Poexpozícia profylaxia a následná liečba inhalačného antraxu u osôb, ktoré možno liečiť perorálne, ak je to klinicky opodstatnené. Podávanie lieku sa musí 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 500 mg v jednej dávke.	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>
Iné závažné infekcie	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, maximálne 750 mg v jednej dávke.	Podľa typu infekcie

Starší pacienti

Starším pacientom sa musí podávať určená dávka v závislosti od závažnosti ochorenia a klirensu kreatinínu pacienta.

Porucha 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]	Perorálna dávka [mg]
> 60	< 124	Pozri zvyčajné dávkovanie.
30 – 60	124 až 168	250-500 mg každých 12 h
< 30	> 169	250-500 mg každých 24 h
Hemodialyzovaní pacienti	> 169	250-500 mg každých 24 h (po dialýze)
Peritoneálne dialyzovaní pacienti	> 169	250-500 mg každých 24 h

Porucha funkcie pečene

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

Tablety sa prehltávajú nerozhryzené a zapíjajú sa tekutinou. Možno ich užívať nezávisle od príjmu potravy. Ak sa užívajú na lačný žalúdok, liečivo sa absorbuje rýchlejšie. Tablety ciprofloxacínu sa môžu užívať počas jedla s obsahom mliečnych výrobkov alebo nápojov obohatených minerálmi. Avšak, tablety ciprofloxacínu sa nemajú užívať súbežne s mliečnymi výrobkami (napr. mlieko, jogurt) alebo nápojmi obohatenými minerálmi (napr. pomarančový džús obohatený vápnikom), keď sa tieto výrobky alebo nápoje použijú samostatne oddelene od jedla. Preto sa tablety ciprofloxacínu majú podávať buď 1 - 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po mliečnych výrobkoch alebo nápojoch obohatených minerálmi použitých samostatne oddelene od jedla, tak ako sa odporúča pri liekoch s obsahom vápnika (pozri časť 4.5, odsek „Jedlo a mliečne výrobky“).

V závažných prípadoch alebo ak pacient nedokáže užívať tablety (napr. pacienti na umelej výžive) sa odporúča vykonávať liečbu intravenóznou formou ciprofloxacínu, až kým nie je možné prestavenie na perorálne podávanie.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť kedykoľvek, ale nie neskôr ako 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak do ďalšej dávky zostáva menej ako 6 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a liečba má pokračovať tak, ako je predpísané, ďalšou plánovanou dávkou. Na kompenzáciu vynechanej dávky sa nemajú užívať dvojnásobné dávky.

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).

Závažné infekcie a zmiešané infekcie s grampozitívnymi a anaeróbnymi patogénmi

Ciprofloxacín nie je vhodný na monoterapiu závažných infekcií a infekcií, ktoré môžu byť spôsobené grampozitívnymi alebo anaeróbnymi patogénmi. Pri takýchto infekciách sa ciprofloxacín musí podávať v kombinácii s inými vhodnými antibakteriálnymi látkami.

Streptokokové infekcie (vrátane *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcie pohlavného systému

Epididymoorchitída, cervicitída, gonokokovú uretritída a zápalové ochorenia panvy môžu byť spôsobené izolátmi *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnými na fluórchinolóny. Preto má byť ciprofloxacín použitý na liečbu gonokokovej uretritídy a cervicitídy iba ak je možné vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú voči ciprofloxacínu.

V prípade epididymoorchitídy a zápalových ochorení panvy sa má zvážiť empirické použitie

ciprofloxacínu iba v kombinácii s iným vhodným antibakteriálnym liečivom (napr. cefalosporínom), pokiaľ nemožno vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú voči ciprofloxacínu. Ak sa po 3 dňoch liečby nedosiahne klinické zlepšenie, liečba sa má prehodnotiť.

Infekcie močových ciest

Rezistencia *Escherichia coli* - najčastejší patogén spôsobujúci infekcie močových ciest - voči fluórchinolónom je v rámci Európskej únie rôzna. Predpisujúcim lekárom sa odporúča vziať do úvahy lokálnu prevalenciu rezistencie *Escherichia coli* voči fluórchinolónom.

Predpokladá sa, že jednorazová dávka ciprofloxacínu, ktorá môže byť použitá pri nekomplikovanej cystitíde u pre-menopauzálnych žien, je spojená s nižšou účinnosťou oproti dlhšie trvajúcej liečbe. Navyše toto všetko sa musí vziať do úvahy ako podiel na vzrastajúcej rezistencii *Escherichia coli* voči chinolónom.

Intraabdominálne infekcie

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

Hnačka cestovateľov

Pri výbere ciprofloxacínu sa musí zohľadniť informácia o rezistencii príslušných patogénov voči ciprofloxacínu v navštívenej krajine.

Infekcie kostí a kĺbov

Ciprofloxacín sa musí použiť v kombinácii s inými antibakteriálnymi liečivami podľa záverov mikrobiologickej dokumentácie.

Inhalačný antrax

Použitie u ľudí je založené na údajoch citlivosti *in vitro* a na experimentálnych údajoch na zvieratách spolu s obmedzenými údajmi u ľudí. Ošetrojúci lekár musí zohľadniť národné a/alebo medzinárodné konsenzuálne dokumenty ohľadom liečby antraxu.

Pediatrická populácia

Používanie ciprofloxacínu u detí a dospievajúcich musí byť v súlade s dostupnými oficiálnymi odporúčaniami. Liečbu ciprofloxacínom môže začať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou cystickej fibrózy a/alebo závažných infekcií u detí a dospievajúcich.

Ciprofloxacín preukázateľne spôsoboval artropatiu nosných kĺbov juvenilných zvierat. Údaje o bezpečnosti z randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdie s ciprofloxacínom použitým u detí (ciprofloxacín: n=335, priemerný vek = 6,3 roka; komparátory: n=349, priemerný vek = 6,2 roka; 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, a to 7,2 % a 4,6 % . Výskyt artropatie súvisiacej s liekom po 1 roku od ukončenia liečby bol 9,0 % a 5,7 %. Postupné zvyšovanie počtu prípadov suspektnej artropatie súvisiacej s liekom nebolo medzi jednotlivými skupinami štatisticky významné. Liečba sa má začať až po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika z dôvodu možných nežiaducich účinkov súvisiacich s kĺbmi a/alebo okolitým tkanivom (pozri časť 4.8).

Infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze

Klinické štúdie zahŕňali deti a dospievajúcich vo veku 5-17 rokov. O liečbe detí vo veku 1 až 5 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída

Keď nemožno použiť inú liečbu, musí sa zvážiť liečba infekcií močových ciest ciprofloxacínom. Má byť založená na záveroch mikrobiologickej dokumentácie. Klinické štúdie zahŕňali deti a dospievajúcich vo veku 1-17 rokov.

Iné špecifické závažné infekcie

Iné závažné infekcie v súlade s oficiálnym odporúčaním alebo po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika, keď sa nedajú použiť iné spôsoby 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 nevyhodnotilo v klinických štúdiách a klinické skúsenosti sú obmedzené. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov s týmito infekciami.

Precitlivenosť

Precitlivenosť a alergické reakcie, vrátane anafylaxie a anafylaktoidných reakcií, sa môžu vyskytnúť po jednorazovej dávke (pozri časť 4.8) a môžu byť život ohrozujúce. Ak sa vyskytne takáto reakcia, ciprofloxacín sa musí vysadiť a je potrebná adekvátne liečba.

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, 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.

Tendinitída a ruptúra šľachy

Ciprofloxacín sa vo všeobecnosti nemá používať u pacientov s anamnézou ochorení/poškodením šliach súvisiacich s liečbou chinolónmi. Napriek tomu možno vo veľmi zriedkavých prípadoch, po mikrobiologickom vyšetrení organizmu spôsobujúceho ochorenie a po vyhodnotení pomeru prínosu a rizika, 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 dobu niekoľkých mesiacov 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 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.

Pacienti s myasthenia gravis

Ciprofloxacín sa má používať opatrne u pacientov s *myasthenia gravis*, pretože sa môžu zhoršiť jej príznaky (pozri časť 4.8).

Aneuryzma a disekcia aorty a regurgitácia/nedomykavosť srdcovej chlopne

V epidemiologických štúdiách bolo hlásené zvýšené riziko aneuryzmy aorty a disekcie aorty predovšetkým u starších pacientov, a regurgitácie aortálnej a mitrálnej chlopne po použití fluórchinolónov. 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 4.8).

Fluórchinolóny sa preto majú používať len po starostlivom zhodnotení prínosu a rizika a po zvážení iných terapeutických možností u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou aneuryzmy alebo kongenitálnym ochorením srdcovej chlopne alebo u pacientov, ktorým bola diagnostikovaná už existujúca aneuryzma a/alebo disekcia aorty alebo ochorenie srdcovej chlopne alebo v prítomnosti iných rizikových faktorov alebo ochorení, ktoré sú predispozíciou k vzniku

- aneuryzmy aorty a disekcie aorty ako aj regurgitácie/nedomykavosti srdcovej chlopne (napr. ochorenia spojivového tkaniva, ako je Marfanov syndróm alebo Ehlers-Danlosov syndróm, Turnerov syndróm, Behcetova choroba, hypertenzia, reumatoidná artritída) alebo aj
- aneuryzmy 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 aneuryzmy aorty a disekcie aorty a jej ruptúry môže byť zvýšené aj u pacientov súbežne liečených systémovými kortikosteroidmi.

Pacienti majú byť upozornení, aby sa v prípade náhlej bolesti brucha, bolesti hrudníka alebo chrbta okamžite obrátili 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.

Poruchy zraku

Pri zhoršení zraku alebo akomkoľvek ovplyvnení očí, sa odporúča stav okamžite konzultovať s očným lekárom (pozri časť 4.8).

Fotosenzitivita

Ciprofloxacín preukázateľne spôsoboval fotosenzitívne reakcie. Pacientov užívajúcich ciprofloxacín treba upozorniť, aby sa počas liečby vyhýbali priamej expozícii silnému slnečnému žiareniu alebo UV žiareniu (pozri časť 4.8).

Záchvaty

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

V prípade výskytu záchvatov sa musí ciprofloxacín vysadiť (pozri časť 4.8).

Periférna neuropatia

U pacientov liečených chinolónmi a fluórchinolónmi sa hlásili prípady senzorickej alebo senzoricko-motorickej polyneuropatie vedúce k parestézii, hypestézii, dyzestézii alebo slabosti. Pacientom, ktorí sa liečia ciprofloxacínom, sa má odporučiť, aby pred pokračovaním v liečbe informovali svojho lekára, ak sa u nich vyvinú príznaky neuropatie, ako sú bolesť, pálenie, mravčenie, necitlivosť alebo slabosť, aby sa zabránilo rozvinutiu potenciálne ireverzibilného stavu (pozri časť 4.8).

Psychiatrické reakcie

Psychiatrické reakcie sa môžu vyskytnúť aj po prvom podaní ciprofloxacínu. V zriedkavých prípadoch sa môže depresia alebo psychóza rozvinúť do samovražedných úmyslov/myšlienok a skončiť pokusom o samovraždu alebo samovraždou. Ak sa objavia depresie, psychotické reakcie, myšlienky na samovraždu alebo samovražedné správanie, podávanie ciprofloxacínu sa má ukončiť.

Ochorenia srdca

Je potrebná opatrnosť pri používaní fluórchinolónov vrátane ciprofloxacínu, u pacientov so známymi rizikovými faktormi týkajúcimi sa predĺženia QT intervalu ako napr.:

- vrodenný syndróm predĺženého QT intervalu,
- súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká),
- nekorigovaná elektrolytová dysbalancia (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia),
- ochorenie srdca (napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu, bradykardia).

Starší pacienti a ženy môžu byť citlivejší na lieky, ktoré predlžujú QT interval. Preto je potrebné u týchto populácií dbať na zvýšenú opatrnosť pri používaní fluórchinolónov, vrátane ciprofloxacínu. (pozri časti 4.2 *Starší pacienti*, časť 4.5, časť 4.8, časť 4.9).

Dysglykémia

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

Gastrointestinálny systém

Výskyt závažnej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby alebo po liečbe (vrátane niekoľkých týždňov po ukončení liečby) môže indikovať kolitídu súvisiacu s antibiotikami (život ohrozujúci stav, ktorý môže končiť smrťou), ktorá si vyžaduje okamžitú liečbu (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa musí ciprofloxacín okamžite vysadiť a začať vhodná liečba. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, sú v takomto prípade kontraindikované.

Obličky a močový systém

Bola hlásená kryštália v súvislosti s použitím ciprofloxacínu (pozri časť 4.8). Pacienti dostávajúci ciprofloxacín majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zabrániť nadmernej alkalite moču.

Porucha funkcie obličiek

Keďže sa ciprofloxacín vylučuje nezmenený cez obličky, úprava dávky je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek tak, ako je to opísané v časti 4.2, aby sa zabránilo zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov lieku v dôsledku hromadenia ciprofloxacínu.

Hepatobiliárny systém

Po ciprofloxacíne sa hlásili prípady pečenej nekrózy a život ohrozujúce zlyhanie pečene (pozri časť 4.8). V prípade akýchkoľvek prejavov alebo príznakov ochorenia pečene (ako napríklad anorexia, žltáčka, tmavý moč, pruritus alebo citlivé brucho) sa musí liečba ukončiť.

Deficiencia glukózo-6-fosfátdehydrogenázy

U pacientov s deficienciou glukózo-6-fosfátdehydrogenázy sa po ciprofloxacíne hlásili hemolytické reakcie. U týchto pacientov sa ciprofloxacín nemá používať pokiaľ potenciálny prínos nepreváži možné riziká. V takomto prípade sa má sledovať potenciálny výskyt hemolýzy.

Rezistencia

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

Cytochróm P450

Ciprofloxacín inhibuje CYP1A2, a preto môže zvýšiť sérovú koncentráciu súbežne podávaných liečiv metabolizovaných týmto enzýmom (napr. teofylínu, duloxetínu, klozapínu, olanzapínu, ropinirolu, tizanidínu, 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. teofylín) (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie ciprofloxacínu a tizanidínu je kontraindikované.

Metotrexát

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

Interakcia s testami

In vitro aktivita ciprofloxacínu proti *Mycobacterium tuberculosis* môže dávať falošne negatívne výsledky mikrobiologických testov na vzorkách pacientov súbežne užívajúcich ciprofloxacín.

Ciprinol obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ciprofloxacín:

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

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

Tvorba chelátového komplexu

Súbežné podávanie ciprofloxacínu (perorálne) a liečiv obsahujúcich viacmocné kationy a minerálnych výživových doplnkov (napr. vápnika, horčíka, hliníka, železa), polymérnych viazačov fosfátov (napr. sevelaméru alebo uhličitanu lantanitého), sukralfátu alebo antacid a vysoko pufrovaných liekov (napr. tablet didanozínu) obsahujúcich horčík, hliník alebo vápnik znižuje absorpciu ciprofloxacínu. Z tohto dôvodu sa má ciprofloxacín podávať buď 1 - 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po týchto liekoch. Toto obmedzenie sa nevzťahuje na antacida patriace do triedy blokátorov H₂ receptorov.

Jedlo a mliečne výrobky

Vápnik obsiahnutý v potrave významne neovplyvňuje absorpciu ciprofloxacínu (perorálneho). Preto tablety ciprofloxacínu sa môžu užívať počas jedla s obsahom mliečnych výrobkov alebo nápojov obohatených minerálmi. Avšak mliečne výrobky alebo nápoje obohatené minerálmi (napr. mlieko, jogurt, pomarančový džús obohatený vápnikom) podávané súbežne s tabletami ciprofloxacínu, keď sa tieto výrobky alebo nápoje použijú samostatne oddelene od jedla, môžu znížiť absorpciu ciprofloxacínu. Z tohto dôvodu je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu mliečnych výrobkov alebo nápojov obohatených minerálmi použitých samostatne, oddelene od jedla, s tabletami ciprofloxacínu. Tablety ciprofloxacínu sa majú podávať buď 1 - 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po samotných mliečnych výrobkoch alebo nápojoch obohatených minerálmi použitých samostatne, oddelene od jedla, tak ako sa odporúča pri liekoch s obsahom vápnika (pozri časť 4.2). Pozri tiež odsek „Tvorba chelátového komplexu“ vyššie.

Probenecid

Probenecid ovplyvňuje vylučovanie ciprofloxacínu obličkami. Súbežné podávanie probenecidu a ciprofloxacínu zvyšuje koncentrácie ciprofloxacínu v sére.

Metoklopramid

Metoklopramid urýchľuje absorpciu ciprofloxacínu (užitého perorálne), čím sa skracuje čas, kedy sa dosiahne maximálna plazmatická koncentrácia. Nepozoroval sa žiaden vplyv na biologickú dostupnosť ciprofloxacínu.

Omeprazol

Súbežné podávanie liekov obsahujúcich ciprofloxacín a omeprazol spôsobuje mierne zníženie C_{max} a AUC ciprofloxacínu.

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 (zvýšenie hodnoty $C_{\max}$ 7-násobné, rozsah: 4 až 21-násobné; zvýšenie hodnoty AUC: 10-násobné, rozsah: 6 až 24-násobné) pri súbežnom podávaní s ciprofloxacínom. Zvýšená koncentrácia tizanidínu súvisí so zosilneným hypotenzným a sedatívnym účinkom.

Metotrexát

Transport metotrexátu tubulami obličiek môže byť inhibovaný súbežným podaním ciprofloxacínu, čo môže viesť k zvýšeniu hladín metotrexátu v plazme a zvýšenému riziku toxických reakcií v súvislosti 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 nežiaducim účinkom vyvolaným teofylínom, ktoré môžu byť zriedkavo život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri súbežnom užívaní sa má sledovať 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

Prechodné zvýšenie koncentrácie sérového kreatinínu sa pozorovalo po súbežnom podaní ciprofloxacínu a cyklosporínu. Preto je dôležité často (dvakrát za týždeň) sledovať koncentráciu sérového kreatinínu u týchto pacientov.

Antagonisty vitamínu K

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s warfarínom môže umocniť jeho antikoagulačné účinky. U pacientov dostávajúcich antibakteriálne liečivá, vrátane fluórchinolónov, je veľa hlásení o zvýšení aktivity perorálneho antikoagulancia. Riziko sa môže meniť v závislosti od danej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, a preto je ťažké vyhodnotiť príspevok fluórchinolónov na zvýšení INR (medzinárodný normalizovaný pomer). Odporúča sa časté sledovanie INR počas a krátko po súbežnom podávaní ciprofloxacínu a antagonistu vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol, fenprokumón, fluidión).

Glibenklamid

V niektorých prípadoch môže súbežné podávanie ciprofloxacínu a glibenklamidu zosilniť účinok glibenklamidu (hypoglykémia).

Duloxetín

V klinických štúdiách sa preukázalo, že súbežné podávanie duloxetínu so silnými inhibítormi izoenzýmu CYP450 1A2 ako fluvoxamín, môže zvýšiť AUC a $C_{\max}$ duloxetínu. Aj keď nie sú dostupné klinické údaje o možnej interakcii s ciprofloxacínom, pri súbežnom podávaní sa môže očakávať podobný účinok (pozri časť 4.4).

Ropinirol

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

Lidokaín

Preukázalo sa, že u zdravých jedincov sa pri súbežnom užívaní lidokaínu s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom CYP450 1A2 izoenzýmu, redukuje klírens intravenózneho lidokaínu o 22 %. Aj keď je liečba lidokaínom dobre tolerovaná, môže sa po súbežnom podaní vyskytnúť možná interakcia s ciprofloxacínom, sprevádzaná nežiaducimi účinkami.

Klozapín

Po súbežnom podávaní 250 mg ciprofloxacínu s klozapínom počas 7 dní sa koncentrácie klozapínu v sére zvýšili o 29 % a N-demetylklozapínu o 31 %. Počas a krátko po súbežnom podávaní ciprofloxacínu 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 jedincov po perorálnej dávke 50 mg sildenafilu podanej súbežne s 500 mg ciprofloxacínu. Preto sa odporúča predpisovať ciprofloxacín súbežne so sildenafilom s opatnosťou a majú sa zobrať do úvahy všetky riziká a výhody.

Agomelatín

V klinických štúdiách sa preukázalo, že fluvoxamín, ako silný inhibítor izoenzýmu CYP450 1A2, výrazne zabraňuje metabolizmu agomelatínu, čo vedie až k 60-násobnému zvýšeniu expozície agomelatínu. Hoci nie sú dostupné klinické údaje týkajúce sa možnej interakcie s ciprofloxacínom, miernym inhibítorom izoenzýmu CYP450 1A2, pri súbežnom podávaní sa môžu očakávať podobné účinky (pozri „Cytochróm P450“ v časti 4.4).

Zolpidem

Súbežné podávanie ciprofloxacínu môže zvýšiť krvné hladiny zolpidemu, preto sa súbežné podávanie neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje, ktoré sú dostupné o podávaní ciprofloxacínu gravidným ženám, nenaznačujú žiadnu malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu ciprofloxacínu. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách nenaznačujú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky. U juvenilných a prenatalných zvierat vystavených účinku chinolónov sa pozorovali účinky na nezrelú chrupavku. Preto sa nedá vylúčiť, že toto liečivo môže v nezrelom ľudskom organizme/plode zapríčiniť poškodenie chrupavky kĺbov (pozri

časť 5.3).

V rámci bezpečnostných opatrení sa odporúča vyhnúť užívaniu ciprofloxacínu počas gravidity.

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ciprofloxacín môže z dôvodu jeho neurologických účinkov ovplyvniť reakčnú dobu. Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť preto zhoršená.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami lieku (ADRs) sú pocit na vracanie a hnačka.

Nežiaduce reakcie lieku získané z klinických štúdií a počas sledovania 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)	Frekvencia nie je známa (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) Pokles tvorby 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	

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)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH).
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Hyperglykémia, hypoglykémia (pozri časť 4.4)		Hypoglykémická kóma (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy**		Psychomotorická hyperaktivita/nepokoj	Zmätenosť a dezorientácia Úzkostná reakcia Abnormálne sny Depresia (pravdepodobne kulminujúce do samovražedných úmyslov/myšlienok alebo do pokusov o samovraždu a samovraždy) (pozri časť 4.4) Halucinácie	Psychotické reakcie (pravdepodobne kulminujúce do samovražedných úmyslov/myšlienok alebo do pokusov o samovraždu a 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 epilepsie) (pozri časť 4.4) Vertigo	Migréna Narušená koordinácia Poruchy chôdze Poruchy čuchového nervu Intrakraniálna hypertenzia Pseudotumor cerebri	Periférna neuropatia, polyneuropatia (pozri časť 4.4)
Poruchy oka**			Poruchy zraku (napr. diplopia)	Poruchy vizuálneho rozlišovania farieb	
Poruchy ucha a labyrintu**			Tinitus Strata sluchu/ Zhoršenie sluchu		

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)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti***			Tachykardia		Ventrikulárna arytmia a <i>torsades de pointes</i> * (hlásený najmä u pacientov s rizikovým faktorom na predĺženie QT intervalu), predĺženie QT na EKG (pozri časť 4.4 a 4.9)
Poruchy ciev***			Vazodilatácia Hypotenzia Synkopa	Vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe (vrátane astmatického stavu)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Pocit na vracanie Hnačka	Vracanie Bolesti tráviaceho traktu a brucha Dyspepsia Plynatosť	Kolitída vyvolaná antibiotikami (veľmi zriedkavo môže končiť smrťou) (pozri časť 4.4)	Pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené hladiny transamináz Zvýšená hladina bilirubínu	Porucha funkcie pečene Cholestatický ikterus Hepatitída	Nekróza pečene (veľmi zriedkavo prechádzajúca do život ohrozujúceho zlyhania pečene) (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Svrbenie Urtikária	Reakcie fotosenzitivity (pozri časť 4.4)	Petechie Multiformný erytém Nodózný erytém Stevensov-Johnsonov syndróm (potenciálne ohrozujúci život) Toxická epidermálna nekrolýza (potenciálne ohrozujúca život)	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)

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)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**		Bolesť svalov a kostí (napr. bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v hrudi) Artralgia	Myalgia Artritída Zvýšený svalový tonus a kŕče	Svalová slabosť Tendinitída Natrhnutie šľachy (najmä Achillovej šľachy) (pozri časť 4.4) Exacerbácia symptómov <i>myasthenia gravis</i> (pozri časť 4.4)	
Poruchy obličiek a močových ciest		Porucha funkcie obličiek	Zlyhanie obličiek Hematúria Kryštálúria (pozri časť 4.4) Tubulointersticiálna nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**		Asténia Horúčka	Edém Potenie (hyperhidróza)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	Abnormálna hladina protrombínu Zvýšená amyláza		Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (u pacientov liečených antagonistami vitamínu K)

* Tieto príhody sa hlásili po uvedení lieku na trh a pozorovali sa najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre predĺženie intervalu QT (pozri časť 4.4).

**V súvislosti s používaním chinolónov a fluorchinolónov 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 a neuralgiou, únava, psychické symptómy (vrátane porúch spánku, úzkosti, záchvatov paniky, depresie a myšlienok na samovraždu), porucha pamäti a koncentrácie, a porucha sluchu, zraku, chuti a čuchu) (pozri časť 4.4).

*** U pacientov používajúcich fluorchinolóny 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

Incidencia artropatie (artralgia, artritída) uvedená vyššie sa vzťahuje na údaje zhromaždené zo štúdií s dospelými. U pediatrických pacientov sa často hlásil výskyt artropatie (pozri tiež 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

Príznaky

Bolo hlásené predávkovanie 12 g, ktoré viedlo k miernym príznakom toxicity. Bolo hlásené akútne predávkovanie 16 g, ktoré spôsobovalo akútne zlyhanie obličiek.

Medzi príznaky predávkovania patria závrat, tras, bolesť hlavy, únava, záchvaty, halucinácie, zmätenosť, brušné ťažkosti, porucha funkcie obličiek a pečene ako aj kryštalúria a hematúria. Bola hlásená reverzibilná toxicita obličiek.

Liečba

Okrem rutinej neodkladnej zdravotnej starostlivosti, napr. výplach žalúdka s následným podaním aktívneho uhlia, sa odporúča sledovať funkciu obličiek, ak je potrebné, vrátane hodnoty pH a kyslosti moču, aby sa zabránilo vzniku kryštalúrie. Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní. Vápnik alebo horčík obsahujúce antacidá môžu teoreticky redukovať absorpciu ciprofloxacínu pri predávkovaní. Iba malé množstvo ciprofloxacínu (< 10 %) sa odstráni hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

V prípade predávkovania sa má zahájiť symptomatická liečba. Má sa vykonať vyšetrenie EKG, z dôvodu možného predĺženia 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 vyplýva z inhibície oboch topoizomeráz typu II (DNA gyrázy) 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 (MIC) ciprofloxacínu pre bakteriálny patogén a vzťahu medzi plochou pod krivkou (AUC) a MIC.

Mechanizmus rezistencie

In vitro rezistencia voči ciprofloxacínu sa môže získať postupnými mutáciami cieľového miesta na DNA gyráze aj topoizomerase IV. Dosiahnutý stupeň skríženej rezistencie medzi ciprofloxacínom a inými fluórchinolónmi je variabilný. Jednotlivé mutácie nemusia viesť ku klinickej rezistencii, kým mnohostupňové mutácie vo všeobecnosti vyústia do klinickej rezistencie voči mnohým alebo všetkým liečivám v triede.

Mechanizmy rezistencie založené na nepriepustnosti a/alebo efluxe liečiva môžu mať rozličný vplyv na citlivosť na fluórchinolóny, čo závisí od fyzikálno-chemických vlastností rôznych liečiv v tejto skupine a afinity transportných systémov pre jednotlivé liečivá. Všetky *in vitro* mechanizmy rezistencie sú často pozorované u klinických izolátov. Mechanizmy rezistencie, pôsobiace proti iným antibiotikám, ako sú permeačné bariéry (bežné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxné mechanizmy môžu tiež ovplyvniť citlivosť na ciprofloxacín.

Bola hlásená sa rezistencia sprostredkovaná plazmidmi kódovaná qnr-génmi.

Spektrum antibakteriálnej aktivity

Hraničné hodnoty oddeľujú citlivé kmene od kmeňov so strednou citlivosťou a tieto od rezistentných kmeňov:

Odporúčania EUCAST

Mikroorganizmy	Citlivé	Rezistentné
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov *	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1. *Staphylococcus spp.* - hraničné hodnoty ciprofloxacínu súvisia s liečbou vysokými dávkami.

* Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov sa stanovili predovšetkým na základe údajov FK/FD a sú nezávislé od distribúcií MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pre druhy, pre ktoré sa nestanovili hraničné hodnoty citlivosti špecifické pre druh a nie pre tie druhy, pri ktorých sa testovanie citlivosti neodporúča.

Prevalencia získanej rezistencie pre vybrané druhy sa môže meniť v závislosti od geografickej polohy a času a lokálne informácie o rezistencii sú potrebné predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečby antibiotikom je pri niektorých typoch infekcií otázna, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

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

Bežne citlivé druhy
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>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, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
Spravidla rezistentné organizmy
<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, tých ako sú uvedené vyššie
<u>Iné mikroorganizmy</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinická účinnosť bola dokázaná pre citlivé izoláty v schválených klinických indikáciách. + Miera rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viacerých krajinách EU. (S): Prirodzená stredná citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie. (1): Následne po inhalácii spór <i>Bacillus anthracis</i> sa vykonali štúdie experimentálnych infekcií zvierat; tieto štúdie odhalili, že nasadenie antibiotík skoro po expozícii zabraňuje výskytu ochorenia, ak sa liečba vykonáva až do zníženia počtu spór v organizme pod infekčnú dávku. Odporúčané použitie u ľudí sa zakladá primárne na <i>in vitro</i> citlivosti a na experimentálnych údajoch na zvieratách 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 alebo medzinárodné konsenzuálne dokumenty ohľadom liečby antraxu. (2): Meticilín rezistentný <i>S. aureus</i> veľmi často vykazuje súbežnú rezistenciu voči fluórchinolónom. Miera rezistencie voči meticilínu je asi 20 až 50 % u všetkých druhov stafylokokov a je zvyčajne vyššia u nemocničných izolátov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazových dávok tabliet 250 mg, 500 mg a 750 mg ciprofloxacínu sa ciprofloxacín rýchlo a rozsiahle vstrebáva predovšetkým z tenkého čreva, maximálne koncentrácie v sére sa dosahujú o 1 - 2 hodiny neskôr.

Jednorazové dávky 100 - 750 mg viedli k maximálnym koncentráciám v sére v závislosti od dávky (C_{max}) v rozmedzí 0,56 až 3,7 mg/l. Koncentrácie v sére sa zvyšujú úmerne s dávkami až do 1 000 mg.

Absolútna biologická dostupnosť je približne 70 - 80 %.

Dokázalo sa, že perorálna dávka 500 mg podávaná každých 12 hodín viedla k vzniku plochy pod krivkou koncentrácie v sére v závislosti od času (AUC) ekvivalentnej tej, ktorá sa vytvorila po intravenózne infúzii 400 mg ciprofloxacínu podávanej počas 60 minút každých 12 hodín.

Distribúcia

Väzba ciprofloxacínu na bielkoviny je nízka (20 - 30 %). Ciprofloxacín je v plazme prítomný predovšetkým 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 v pľuzgieri) a v urogenitálnom trakte (moč, prostata, endometrium), kde sa dosahujú celkové koncentrácie prekračujúce koncentrácie v plazme.

Biotransformácia

Boli hlásené nízke koncentrácie štyroch metabolitov, ktoré boli identifikované nasledovne: desetylenciprofloxacín (M1), sulfociprofloxacín (M2), oxociprofloxacín (M3) a formylciprofloxacín (M4). Metabolity vykazujú *in vitro* antimikrobiálnu aktivitu, ale nižšieho stupňa než východisková zlúčenina.

Ciprofloxacín je známym stredne silným inhibítorom izoenzýmov CYP450 1A2.

Eliminácia

Ciprofloxacín sa vylučuje zväčša v nezmenenej forme obličkami a v menšom rozsahu aj stolicou. Polčas eliminácie v sére u pacientov s normálnou funkciou obličiek je približne 4 - 7 hodín.

Vylučovanie ciprofloxacínu (% z dávky)		
	Perorálne podávanie	
	Moč	Stolica
Ciprofloxacín	44,7	25,0
Metabolity (M ₁ –M ₄)	11,3	7,5

Obličkový klírens je v rozmedzí 180 - 300 ml/kg/h a celkový telesný klírens je v rozmedzí 480 - 600 ml/kg/h. Ciprofloxacín prechádza glomerulárnou filtráciou aj tubulárnou sekréciou. Ťažká porucha funkcie obličiek vedie k predĺženiu polčasu vylučovania ciprofloxacínu až na 12 hodín.

K neobličkovému klírensu ciprofloxacínu dochádza najmä z dôvodu aktívneho transintestinálneho vylučovania 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 (u detí starších ako jeden rok). Po opakovanom dávkovaní (10 mg/kg/trikrát denne) sa nepozoroval významný nárast C_{max} a AUC.

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

Tieto hodnoty sa nachádzajú v rámci rozpätia hláseného u dospelých pri terapeutických dávkach. Na základe farmakokinetickej analýzy v populácii pediatrických pacientov s rôznymi infekciami je u detí predpokladaný stredný polčas približne 4 - 5 hodín a biologická dostupnosť perorálnej suspenzie je v rozpätí od 50 až 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 fototoxický pre zvieratá 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 bolo hlásené pre iné inhibítory gyrázy, aj ciprofloxacín spôsobuje poškodenie veľkých nosných kĺbov u nedospelých zvierat. Stupeň poškodenia chrupky sa mení podľa veku, druhu a dávky. Poškodenie môže byť obmedzené znížením zaťaženia kĺbov. V štúdiách na dospelých zvieratách (potkany, psy) sa neodhalili žiadne znaky poškodenia chrupiek. V štúdiu s mladými psami beagle 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

Jadro tablety:
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu A
povidón
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý
hypromelóza

Filmový obal:
mastenec
oxid titaničitý
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (Al fólia, PVC/PVDC fólia): 10 filmom obalených tabliet po 250 mg, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.
Blistrové balenie (Al fólia, PVC/PVDC fólia): 10 filmom obalených tabliet po 500 mg, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Ciprinol 250 : 42/0012/91-S
Ciprinol 500 : 42/0060/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júla 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. mája 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).