

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CIPROLON 500
500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 586 mg ciprofloxacínium-chloridu, čo zodpovedá 500 mg ciprofloxacínu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,4 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

CIPROLON 500 sú biele filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CIPROLON 500 je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1). Pred začatím liečby je potrebné venovať osobitnú pozornosť dostupným informáciám o rezistencii na ciprofloxacín.

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

Dospelí

- Infekcie dolných dýchacích ciest spôsobené gramnegatívnymi baktériami:
 - exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc
Pri exacerbácii chronickej obštrukčnej choroby pľúc sa má CIPROLON 500 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 bronchiektázii
 - zápal pľúc
- Chronický hnisavý zápal stredného ucha
- Akútna exacerbácia chronickej sínusitídy, najmä ak je spôsobená gramnegatívnymi baktériami
- Akútna nekomplikovaná cystitída
Pri akútnej nekomplikovanej cystitíde sa má CIPROLON 500 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

- Gonokoková uretritída a cervicitída spôsobená citlivými baktériami *Neisseria gonorrhoeae*
- Epididymoorchitída vrátane prípadov vyvolaných *Neisseria gonorrhoeae*
- Zápalové ochorenie panvy vrátane prípadov vyvolaných *Neisseria gonorrhoeae*
Ak sa u vyššie uvedených infekcií pohlavného traktu predpokladá alebo je známe, že sú spôsobené *Neisseria gonorrhoeae*, je obzvlášť dôležité získať miestne informácie o prevalencii rezistencie na ciprofloxacín a potvrdiť citlivosť na základe laboratórnych testov.
- Infekcie gastrointestinálneho traktu (napr. hnačka cestovateľov)
- Intraabdominálne infekcie
- Infekcie kože a mäkkých tkanív spôsobené gramnegatívnymi baktériami
- Maligný 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 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).

Je potrebné zohľadniť oficiálne odporúčania týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od 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 spôsobená určitými baktériami (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 môžu vyžadovať súbežné podávanie iných vhodných antibakteriálnych látok v závislosti od prítomných patogénov.

Dospelí

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (prípadne zahŕňajúca počiatočnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
Infekcie dolných dýchacích ciest		500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
Infekcie horných dýchacích ciest	Akútna exacerbácia chronickej sínusitídy	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	7 až 14 dní
	Chronický 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 nekomplikovaná pyelonefritída	500 mg dvakrát denne	7 dní
	Akútna 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	500 mg ako jednorazová dávka	1 deň (jednorazová dávka)
	Epididymoorchitída a zápalové ochorenia panvy	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	minimálne 14 dní
Infekcie gastrointestinálneho traktu a intraabdominálne infekcie	Hnačka spôsobená bakteriálnymi patogénmi vrátane <i>Shigella spp.</i> inými ako <i>Shigella</i> <i>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
	Tyfózna horúčka	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	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
Liečba neutropenických pacientov s horúčkou, u ktorej sa predpokladá, že je zapríčinená bakteriálnou infekciou. Ciprofloxacín sa má podávať súbežne s vhodným antibiotikom (antibiotikami) podľa oficiálnych odporúčaní.	500 mg dvakrát denne až 750 mg dvakrát denne	Liečba má pokračovať počas celého obdobia neutropénie
Profylaxia invazívnych infekcií spôsobených <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg ako jednorazová dávka	1 deň (jednorazová dávka)
Poexpozíčná 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 zahŕňajúca úvodnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
Cystická fibróza	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, maximálne 750 mg v 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 jednorazovej dávke.	10 až 21 dní
Poexpozíčná 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 dávke.	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>
Iné ťažké infekcie	20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, maximálne 750 mg v dávke.	Podľa typu infekcie

Starší pacienti

Starší pacienti majú dostávať určenú dávku v závislosti od závažnosti ochorenia 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)	sérový kreatinín (μmol/l)	perorálna dávka (mg)
> 60	< 124	pozri zvyčajnú dávku
30-60	124 až 168	250-500 mg každých 12 hodín
< 30	> 169	250-500 mg každých 24 hodín

pacienti na hemodialýze	> 169	250-500 mg každých 24 hodín (po dialýze)
pacienti na peritoneálnej dialýze	> 169	250-500 mg každých 24 hodín

U pacientov s poruchou funkcie pečene 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 v akomkoľvek čase, nezávisle od jedla. Ak sa užívajú nalačno, liečivo sa absorbuje rýchlejšie. Tablety s ciprofloxacínom sa nemajú užívať iba s mliečnymi výrobkami (napr. mlieko, jogurt) alebo ovocnými džúsami obohatenými minerálmi (napr. pomarančový džús obohatený vápnikom) (pozri časť 4.5).

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.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť 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 ako monoterapia závažných infekcií a infekcií, ktoré môžu byť spôsobené grampozitívnymi alebo anaeróbnymi patogénmi. Pri takýchto infekciách sa má ciprofloxacín podávať v kombinácii s inými vhodnými antibakteriálnymi látkami.

Streptokokové infekcie (vrátane infekcií vyvolaných *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekcie pohlavných orgánov

Gonokokovú uretritídu, cervicitídu, epididymoorchitídu a zápalové ochorenia panvy môže spôsobovať *Neisseria gonorrhoeae* rezistentná na fluórchinolóny.

Preto ciprofloxacín by mal byť použitý na liečbu gonokokovej uretritídy a cervicitídy iba v prípade, keď môže byť vylúčená *Neisseria gonorrhoeae* rezistentná na ciprofloxacín.

Na liečbu epididymoorchitídy a zápalového ochorenia panvy sa má zvážiť empirické použitie ciprofloxacínu iba v kombinácii s inými vhodnými antibiotikami (napr. cefalosporínom), pokiaľ sa nedá vylúčiť rezistencia *Neisseria gonorrhoeae* na ciprofloxacín. 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 - na fluórchinolóny je v rámci Európskej únie premenlivá. Predpisujúcim lekárom sa odporúča vziať do

úvahy lokálnu prevalenciu rezistencie *Escherichia coli* na fluórchinolóny. Predpokladá sa, že jednotlivá dávka ciprofloxacínu, ktorá môže byť použitá pri nekomplikovanej cystitíde u pre-menopauzálnych žien, je spojená s nižšou účinnosťou oproti dlhodobu trvajúcej liečbe. Navyše toto všetko sa musí vziať do úvahy ako podiel na vzrastajúcej rezistencii *Escherichia coli* na chinolóny.

Intraabdominálne infekcie

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

Cestovateľská hnačka

Pri výbere ciprofloxacínu sa musí zohľadniť informácia o rezistencii príslušných patogénov na ciprofloxacín 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 lekári musia 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 musia začať iba lekári, ktorí majú 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 zaslepenej štúdie s ciprofloxacínom použitom 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 znakov a symptómov 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 prípadov suspektnej artropatie súvisiacej s liekom nebolo medzi jednotlivými skupinami štatisticky významné. Liečba sa má začať iba po dôkladnom vyhodnotení prínosu voči rizikám 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 dospievajúcich vo veku 5-17 rokov. S liečbou detí vo veku 1 až 5 rokov sú k dispozícii obmedzenejšie skúsenosti.

Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída

Keď nemožno použiť inú liečbu, musí sa zväziť liečba infekcií močových ciest ciprofloxacínom. Má byť založená na záveroch mikrobiologického vyšetrenia. 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 prínosu voči rizikám, keď sa nedajú použiť iné spôsoby liečby alebo po zlyhaní konvenčnej liečby a keď mikrobiologické vyšetrenie môže odôvodniť použitie ciprofloxacínu.

V klinických skúšaní sa nehodnotilo použitie ciprofloxacínu na liečbu iných infekcií, ako tých, ktoré sú uvedené vyššie 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 vyžaduje sa adekvátne medicínske liečba.

Muskuloskeletálny systém

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 rizík a prínosu, 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

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. Riziko tendinitídy a ruptúry šľachy je zvýšené u starších pacientov, u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov s transplantovanými orgánmi a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu kortikosteroidov.

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

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

Poruchy videnia

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

Fotosenzitivita

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

Centrálny nervový systém (CNS)

Chinolóny sú známym spúšťačom kŕčov alebo znižujú prah vzniku kŕčov. Boli hlásené prípady dlhotrvajúcich epileptických záchvatov (tzv. status epilepticus). U pacientov s poruchami CNS, ktorí majú predispozíciu na vznik kŕčov, sa má ciprofloxacín použiť s opatrnosťou.

V prípade výskytu záchvatov sa musí ciprofloxacín vysadiť (pozri časť 4.8). Už po prvom podaní ciprofloxacínu sa môžu dokonca vyskytnúť psychiatrické reakcie. V zriedkavých prípadoch sa môže depresia alebo psychóza rozvinúť do samoohrozujúceho správania. V takýchto prípadoch sa musí ciprofloxacín vysadiť.

Periférna neuropatia

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Je potrebné byť opatrný ak užívate fluórchinolóny, vrátane ciprofloxacínu, u pacientov so známymi rizikovými faktormi predĺženia QT intervalu ako napríklad:

- vrodenný syndróm predĺženého QT intervalu
- súčasné užívanie liekov predlžujúcich QT interval / napr, antiarytmiká skupiny IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká/
- neupravená elektrolytová nerovnováha / napr. hypokaliémia, hypomagneziémia/
- srdcové ochorenia / napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu, bradykardia/

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

Aneuryzma aorty a disekcia aorty a regurgitácia / nedomykavosť srdcovej chlopne

V epidemiologických štúdiách bolo zistené 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).

Preto sa fluórchinolóny majú používať len po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika a po zvážení iných terapeutických možností u pacientov s pozitívnou rodinnou anamnézou ochorenia aneuryzmy alebo kongenitálnym ochorením srdcovej chlopne alebo u pacientov s diagnostikovanou už existujúcou aneuryzmou aorty a/alebo disekciou aorty alebo ochorením srdcovej chlopne alebo v prípade výskytu iných rizikových faktorov alebo stavov, 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 Ehlersov-Danlosov syndróm, Turnerov syndróm, Behçetova 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.

V prípade náhle bolesti brucha, hrudníka alebo chrbta je potrebné pacientom odporučiť, aby sa bezodkladne obrátili na lekára na pohotovosti.

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.

Hypoglykémia

Tak ako u iných chinolónov, hypoglykémia bola hlásená častejšie u pacientov s diabetes, predovšetkým u staršej populácie. U všetkých diabetických pacientov sa odporúča starostlivé sledovanie hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.8).

Dysglykémia

Tak ako pri všetkých chinolónoch, boli hlásené poruchy hladiny glukózy v krvi, vrátane hypoglykémie a hyperglykémie (pozri časť 4.8), predovšetkým u diabetických pacientov súbežne liečených perorálnymi antidiabetikami (napr. glibenklamidom) alebo inzulínom. Boli hlásené prípady hypoglykemickkej 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 liečbe) môže indikovať kolitídu súvisiacu s antibiotikami (život ohrozujúca až fatálna), ktorá si vyžaduje okamžitú liečbu (pozri časť 4.8). V takýchto prípadoch sa musí liečba ciprofloxacínom okamžite ukončiť a začať vhodná liečba. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, sú v takomto prípade kontraindikované.

Obličky a močové cesty

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

Porucha funkcie obličiek

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

Hepatobiliárny systém

V súvislosti s užívaním ciprofloxacínu sa hlásili prípady pečenej nekrózy a život ohrozujúce zlyhanie pečene (pozri časť 4.8). V prípade akýchkoľvek znakov a symptómov ochorenia pečene (ako napríklad anorexia, žltacka, tmavý moč, pruritus alebo citlivé brucho) sa musí liečba ukončiť.

Deficiencia glukóza-6-fosfátdehydrogenázy

U pacientov s deficienciou glukóza-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 monitorovať 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 nemocničných infekcií a/alebo infekcií spôsobených kmeňmi *Staphylococcus* a *Pseudomonas* je možné významné riziko selekcie baktérií rezistentných na ciprofloxacín.

Cytochróm P450

Ciprofloxacín inhibuje CYP1A2, a preto môže zvýšiť sérovú koncentráciu súbežne podávaných liečiv metabolizovaných týmto enzýmom (napr. teofylínu, klozapínu, olanzapínu, ropinirolu, tizanidínu, duloxetínu, agomelatínu). Súbežné podávanie ciprofloxacínu a tizanidínu je kontraindikované. Preto sa musia u pacientov užívajúcich tieto liečivá súbežne s ciprofloxacínom dôkladne sledovať klinické znaky predávkovania a môže byť potrebné stanovenie koncentrácie týchto liečiv v sére (napr. teofylínu) (pozri časť 4.5).

Metotrexát

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

Interakcia s testami

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

Dlhotrvajúce, invalidizujúce a potenciálne ireverzibilné závažné nežiaduce liekové reakcie

U pacientov liečených chinolónmi a fluorchinolónmi, 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.

CIPROLON 500 obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ciprofloxacín:

Liečivá, ktoré sú známe tým, že predlžujú QT interval

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

Tvorba chelátového komplexu

Súbežné podávanie ciprofloxacínu (perorálne) a viacmocných liečiv obsahujúcich katióny a minerálnych výživových doplnkov (napr. vápnika, horčíka, hliníka, železa), polymérových viazačov fosfátov (napr. sevelameru alebo uhličitanu lantanitého), sukralfátu alebo antacid a vysoko pufrovaných liekov (napr. tabliet 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 prípravkoch. Toto obmedzenie sa nevzťahuje na antacidá patriace do triedy blokátorov H₂ receptorov.

Strava a mliečne výrobky

Vápnik obsiahnutý v potrave významne neovplyvňuje vstrebávanie. Má sa však vyvarovať súbežnému podávaniu samotných mliečnych výrobkov alebo nápojov obohatených minerálmi (napr. mlieko, jogurt, pomarančový džús obohatený vápnikom) s ciprofloxacínom, pretože sa môže znížiť vstrebávanie ciprofloxacínu.

Probenecid

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

Metoklopramid

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

Omeprazol

Súbežné podávanie liekov obsahujúcich ciprofloxacín a omeprazol mierne znižuje hodnoty C_{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 jedincami došlo k zvýšeniu koncentrácie tizanidínu (zvýšenie hodnoty C_{max} 7-násobné, rozsah: 4 až 21-násobne; zvýšenie hodnoty AUC: 10-násobné, rozsah: 6 až 24-násobne) 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 kombinácii sa má koncentrácia teofylínu v sére kontrolovať a ak je potrebná 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 monitorovanie hladín liečiva.

Cyklosporín

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

Antagonisty vitamínu K

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

Duloxetín

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

Ropinirol

V 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 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

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

Klozapín

Po súbežnom podávaní 250 mg ciprofloxacínu s klozapínom počas 7 dní sa koncentrácie klozapínu v sére zvýšili o 29 % a N-desmetylklozapínu o 31 %. Počas a krátko po súbežnom podávaní

ciprofloxacínu sa odporúča klinický dohľad a náležitá úprava dávkovania klozapínu (pozri časť 4.4).

Sildenafil

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

Agomelatín

V klinických štúdiách bolo preukázané, že fluvoxamín, ako silný inhibítor izoenzýmu CYP450 1A2 výrazne inhibuje metabolizmus agomelatínu, čo vedie k 60-násobnému zvýšeniu expozície agomelatínu. Aj keď nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje pre prípadnú interakciu s ciprofloxacínom, stredne silným inhibítorom CYP450 1A2, pri súčasnom podávaní možno očakávať podobné účinky ("Cytochróm P450" v časti 4.4 "Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní").

Zolpidem

Súčasné podávanie ciprofloxacínu môže zvýšiť hladinu zolpidemu v krvi, súbežné použitie sa 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 na zvieratách z hľadiska reprodukčnej toxicity nenaznačujú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky. U juvenilných a prenatálnych zvierat vystavených účinku chinolónov sa pozorovali vplyvy na nezrelú chrupavku. Preto sa nedá vylúčiť, že toto liečivo môže v nezrelom 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 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 nevoľnosť a hnačka.

Nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií a po uvedení ciprofloxacínu na trh (perorálna, intravenózna a sekvenčná liečba) zoradené podľa frekvencie výskytu sú uvedené nižšie. Analýza frekvencie výskytu zohľadňuje údaje 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 (nedá sa určiť 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	
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Hyperglykémia Hypoglykémia (pozri časť 4.4)		Hypoglykemi- cká kóma (pozri časť 4.4)
Psychické poruchy*		Psychomotori- cká hyperaktivita / nepokoj	Zmätenosť a dezorientácia Úzkostná reakcia Abnormálne sny Depresia (potenciálne vyúsťujúca ku samovražedným úmyslom/ myšlienkam na samovraždu alebo pokusom o ňu až k samovražde) (pozri časť 4.4) Halucinácie	Psychotické reakcie (potenciálne vyúsťujúce ku samovražedným úmyslom/ myšlienkam na samovraždu alebo pokusom o ňu až k samovražde) (pozri časť 4.4)	Mánia Hypománia

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 (nedá sa určiť z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému*		Bolesť hlavy Závrat Poruchy spánku Poruchy chuti	Parestézia a dyzestézia Hypoestézia Triaška Záchvaty kŕčov (vrátane <i>status epilepticus</i> , pozri časť 4.4) Vertigo	Migréna Narušená koordinácia Poruchy chôdze Poruchy čuchového nervu Intrakraniálna hypertenzia a benígna intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri)	Periférna neuropatia a polyneuropatia (pozri časť 4.4)
Poruchy oka*			Poruchy videnia (napr. diplopia)	Poruchy vizuálneho rozlišovania farieb	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinnitus Strata / zhoršenie sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti**			Tachykardia		Ventrikulárna arytmia a torsade de pointes (hlásené prevažne u pacientov s rizikovým faktorom pre predĺženie QT intervalu) Predĺžený QT interval 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)		

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 (nedá sa určiť z dostupných údajov)
Poruchy gastrointest inálneho traktu	Nevoľnosť Hnačka	Vracanie Bolesti trávacieho traktu a brucha Dyspepsia Plynatosť	Kolitída súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembranó znej kolitídy (veľmi zriedkavo môže končiť smrťou) (pozri časť 4.4)	Pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšené transaminázy Zvýšený bilirubín	Porucha funkcie pečene Cholestatický ikterus Hepatitída	Nekróza pečene (veľmi zriedkavo prechádzajúca do život ohrozujúceho zlyhania pečene) (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožné ho 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 generalizovan á exantematózn a pustulóza (AGEP) DRESS syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivové ho 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 myasthenia gravis (pozri časť 4.4)	

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 (nedá sa určiť z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest		Porucha funkcie obličiek	Zlyhanie obličiek Hematúria Kryštálie (pozri časť 4.4) Tubulointersticiál na nefritída		
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*		Asténia Horúčka	Edém Potenie (hyperhidróza)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi	Zvýšená amyláza		Zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (u pacientov liečených antagonistami vitamínu K)

*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 príznaky (vrátane porúch spánku, úzkosti, panických atakov, depresie a samovražedných myšlienok), 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 uvedená vyššie sa vzťahuje na údaje zhromaždené zo štúdií s dospelými. U detí 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

Hlásilo sa predávkovanie 12 g, ktoré viedlo k miernym symptómom toxicity. Hlásilo sa akútne predávkovanie 16 g, ktoré spôsobovalo náhle zlyhanie obličiek.

Medzi symptómy predávkovania patria závrat, tras, bolesť hlavy, únava, kŕče, halucinácie, zmätenosť, brušné ťažkosti, poruchy funkcie obličiek a pečene ako aj kryštalúria a hematória. Hlásila sa reverzibilná toxicita obličiek.

Okrem rutínnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti (napr. výplach žalúdka s podaním aktívneho uhlia) sa odporúča monitorovať funkciu obličiek, ak je potrebné vrátane hodnoty pH moču a acidifikácie, aby sa zabránilo vzniku kryštalúrie. Pacienti sa majú udržiavať dobre hydratovaní.

Antacidá obsahujúce vápnik alebo horčík môžu teoreticky znížiť absorpciu ciprofloxacínu pri predávkovaní.

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

V prípade predávkovania je odporúčaná symptomatická terapia. Odporúča sa vykonať EKG pre možnosť 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 na ciprofloxacín sa môže získať prostredníctvom postupného procesu mutácií cieľového miesta na DNA gyráze aj topoizomeráze IV. Dosiahnutý stupeň skríženej rezistencie medzi ciprofloxacínom a inými fluórchinolónmi je variabilný. Jednoduché mutácie nemôžu viesť ku klinickej rezistencii, viacpočetné mutácie zvyčajne vedú ku klinickej rezistencii na viaceré alebo všetky liečivá v rámci skupiny.

Mechanizmy rezistencie založené na nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpe liečiva môžu mať rozličný vplyv na citlivosť fluórchinolónov, čo závisí od fyzikálno-chemických vlastností rôznych liečiv v triede a afinity transportných systémov každého liečiva. Všetky *in-vitro* mechanizmy rezistencie 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.

Bola hlásená rezistencia sprostredkovaná plazmidmi kódovaná qnr-génmi.

Spektrum antibakteriálnej aktivity

Limity citlivosti oddeľujú citlivé kmene od kmeňov so strednou citlivosťou a tieto od rezistentných kmeňov:

Odporiúčania EUCAST

Mikroorganizmy	Citlivé	Rezistentné
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> a <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Limity citlivosti súvisiace s nešpecifickými druhmi*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1. *Staphylococcus* spp. - limity citlivosti ciprofloxacínu súvisia s liečbou vysokými dávkami.

* Limity citlivosti súvisiace s nešpecifickými druhmi sa stanovili predovšetkým na základe údajov FK/FD a sú nezávislé od distribúcií MIC špecifických druhov. Používajú sa iba pre druhy, pre ktoré sa nestanovil limit citlivosti pre špecifické druhy a nie pre tie druhy, pri ktorých sa testovanie citlivosti neodporúča.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže u vybraných druhov geograficky a s časom meniť a osobitne pri liečbe závažných infekcií je potrebné poznať lokálne údaje o rezistencii. V prípade potreby si treba vyžiadať radu odborníka, ak lokálna prevalencia rezistencie je taká, že je otázna účinnosť minimálne u niektorých typov infekcií.

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 spp.*</i> (2)
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺⁺ <i>Campylobacter spp.</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> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
DEDIČNÉ 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, ktoré 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 ≥ 50 % v jednej alebo viacerých krajinách EU (\$) Prirodzená stredná citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie (1): Z dôvodu inhalácií 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 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 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): *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 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 intravenóznei 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 objem distribúcie v rovnovážnom stave 2-3 l/kg telesnej hmotnosti. Ciprofloxacín dosahuje vysoké koncentrácie v rôznych tkanivách, ako sú pľúca (epitelová tekutina, alveolárne makrofágy, biopsické tkanivo), v dutinách, zápalových léziách (tekutina pľuzgierov spôsobených španielskou muškou) a v urogenitálnom trakte (moč, prostata, endometrium), kde sa dosahujú celkové koncentrácie prekračujúce koncentrácie v plazme.

Biotransformácia

Zaznamenali sa 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 ako východisková zlúčenina.

Ciprofloxacín je známy ako stredne silný inhibitor izo-enzýmu CYP 450 1A2.

Eliminácia

Ciprofloxacín sa vylučuje zväčša v nezmenenej forme obličkami a v menšom rozsahu aj stolicou. Počas 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. Závažná 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 pediatrickej populácie sú obmedzené.

V štúdií s deťmi neboli $C_{\max}$ a AUC závislé od veku (staršie ako jeden rok). Po opakovanom dávkovaní (10 mg/kg) trikrát denne sa pozoroval bezvýznamný 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 pediatrickej populácii s rôznymi infekciami je u detí predpokladaný stredný polčas približne 4-5 hodín a biologická dostupnosť perorálnej suspenzie je v rozpätí od 50 až 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 na zvieratách pri klinicky významných hladinách expozície. Údaje o fotomutagenicite/fotokarcinogenicite naznačujú slabý fotomutagénny alebo fototumorogénny účinok ciprofloxacínu *in-vitro* a v štúdiách na zvieratách. Tento účinok bol porovnateľný s inými inhibítormi gyrázy.

Štúdie kĺbovej znášateľnosti

Tak ako sa hlásilo 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 štúdií na mladých psoch bígloch, 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 (E 460)
Sodná soľ karboxymetyľškrobu A
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Kukuričný škrob
Hydrogenovaný rastlinný olej
Stearát horečnatý (E 572)

Obal tablety

Mastenec
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 6000
Hypromelóza (E 464)
Simetikón
Polyakrylátová disperzia 30 %
Voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister, papierová škatuľka s písomnou informáciou pre používateľa
Veľkosť balenia: 10 filmom obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0252/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. apríla 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. februára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2025