

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ciphin 500
500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 583 mg monohydrátu ciprofloxacínium-chloridu, čo zodpovedá 500 mg ciprofloxacínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta
Okrúhla šošovkovitá biela alebo nažltlá filmom obalená tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ciphin 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 správneho používania antibakteriálnych látok.

Dospelí

- Infekcie dolných dýchacích ciest spôsobené gramnegatívnymi baktériami:
 - exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc. Pri exacerbácii chronickej obštrukčnej choroby pľúc sa má Ciphin 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 sinusitídy, najmä ak je spôsobená gramnegatívnymi baktériami
- Akútna nekomplikovaná cystitída. Pri akútnej nekomplikovanej cystitíde sa má Ciphin 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
- 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
- Malígný zápal vonkajšieho ucha
- Infekcie kostí a kĺbov
- Ciprofloxacín sa môže použiť na liečbu pacientov s neutropéniou s horúčkou, ak je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou
- Profylaxia infekcií u pacientov s neutropéniou
- Profylaxia invazívnych infekcií spôsobených *Neisseria meningitidis*
- Inhalačný antrax (poexpozičná profylaxia a následná liečba)

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 ťažkých 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).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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 môžu 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 sinusitídy	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	Akútna nekomplikovaná cystitída	250 mg dvakrát denne až 500 mg dvakrát denne	3 dni
		U premenopauzálnych žien možno použiť jednorazovú dávku 500 mg	

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (potenciálne zahrňajúca úvodnú parenterálnu liečbu ciprofloxacínom)
	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 môže liečba trvať 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 pohlavného traktu	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 než <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 a empirická liečba ťažkej 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
	Týfusová 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 pacientov s neutropéniou s horúčkou, ak je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou alebo profylaxia infekcie u pacientov s neutropéniou. 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 trvať počas celého obdobia neutropénie
Profylaxia invazívnych infekcií spôsobených <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg ako jednorazová dávka	1 deň (jednorazová dávka)
Poexpozičná 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 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 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 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

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

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 prehltajú nerozhryzené a zapíjajú sa tekutinou. Možno ich užívať nezávisle od času príjmu potravy. Ak sa užívajú nalačno, liečivo sa absorbuje rýchlejšie. Tablety ciprofloxacínu sa nemajú užívať 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 liečba intravenóznou formou ciprofloxacínu, až kým nie je možné perorálne podávanie.

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 traktu

Epididymoorchitídu a zápalové ochorenia panvy môže spôsobovať *Neisseria gonorrhoeae* rezistentná na fluórchinolóny. Ciprofloxacín sa má podávať súbežne s iným vhodným antibakteriálnym liečivom, pokiaľ nemožno vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú na ciprofloxacín. Ak sa po 3 dňoch liečby nedosiahne klinické zlepšenie, liečba sa má prehodnotiť.

Intraabdominálne infekcie

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

Hnačka cestovateľov

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

Infekcie kostí a kĺbov

Ciprofloxacín sa musí použiť v kombinácii s inými antibakteriálnymi liečivami podľa záverov mikrobiologického testovania.

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 dospelých 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 dospelých.

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 prejavov 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 až po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika z dôvodu možných nežiaducich udalostí súvisiacich s kĺbmi a/alebo okolitým tkanivom (pozri časť 4.8).

Infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze

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

Komplikované infekcie močových ciest a pyelonefritída

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

Iné špecifické závažné infekcie

Iné závažné infekcie v súlade s oficiálnym odporúčaním alebo po dôkladnom vyhodnotení prínosu a rizika, keď sa nedajú použiť iné spôsoby liečby, alebo po zlyhaní konvenčnej liečby a keď mikrobiologické testovanie odôvodňuje použitie ciprofloxacínu.

Použitie ciprofloxacínu na liečbu špecifických závažných infekcií iných než tie, ktoré sú uvedené vyššie sa nehodnotilo 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 vyžaduje sa adekvátna medicínska liečba.

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.

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 mikroorganizmu 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 odôvodňujú 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 prerušiť 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 (pozri časť 4.8).

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

Chinolóny sú známym spúšťačom záchvatov alebo znižujú prah vzniku záchvatov. U pacientov s poruchami CNS, ktorí majú predispozíciu na vznik záchvatov, sa má ciprofloxacín používať s opatnosťou.

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

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).

Ochorenia srdca

Opatrnosť je potrebná pri užívaní fluórchinolónov, vrátane ciprofloxacínu, u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre predĺženie QT intervalu ako je napr.:

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

Starší pacienti a ženy môžu byť senzitívnejší na lieky, ktoré predlžujú QTc. U týchto skupín pacientov je potrebná opatrnosť pri užívaní fluórchinolónov, vrátane ciprofloxacínu (pozri časti 4.2, 4.5, 4.8, 4.9).

Gastrointestinálny systém

Výskyt závažnej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby alebo po liečbe (vrátane niekoľkých týždňov po liečbe) 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 liečba ciprofloxacínom okamžite ukončiť a začať vhodná liečba. Lieky, ktoré inhibujú peristaltiku, sú v takomto prípade kontraindikované.

Obličky a močový systém

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.

Hepatobiliárny systém

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

Poruchy zraku

V prípade zhoršenia zraku alebo ak sa spozorujú akékoľvek účinky na oči, je nutná okamžitá konzultácia s očným lekárom.

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 riziko. 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 prejavy predávkovania a môže byť potrebné stanovenie koncentrácie v sére (napr. teofylín) (pozri časť 4.5).

Metotrexát

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

Interakcia s testmi

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

Dysglykémia

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

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).

Fluórchinolóny sa preto majú používať len po starostlivom posúdení pomeru prínosu a rizika a po zvážení iných liečebných možností u pacientov s aneuryzmou v rodinnej anamnéze 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 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 Ehlersov-Danlov 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.

Je potrebné pacientom odporučiť, aby sa v prípade náhlej abdominálnej bolesti, bolesti v hrudníku alebo bolesti chrbta, bezodkladne 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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liečiv na ciprofloxacín

Tvorba chelátového komplexu

Súbežné podávanie ciprofloxacínu (perorálne) a viacmocných liečiv obsahujúcich kationy a minerálnych výživových doplnkov (napr. vápnika, horčíka, hliníka, železa), polymérnych viazačov fosfátov (napr. sevelaméru), 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 užití týchto liekov. Toto obmedzenie sa nevzťahuje na antacidá patriace do triedy blokátorov H_2 receptorov.

Strava a mliečne výrobky

Vápnik obsiahnutý v potrave významne neovplyvňuje absorpciu. 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 absorpcia ciprofloxacínu.

Probenecid

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

Účinky ciprofloxacínu na iné liečivá

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-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 kombinácii sa má koncentrácia teofylínu v sére kontrolovať 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 monitorovanie hladín liečiva.

Perorálne antikoagulancia

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s warfarínom môže zosilniť 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 zložitý vyhodnotiť príspevok fluórchinolónov na zvýšenie INR (medzinárodný normalizovaný pomer). Odporúča sa časté monitorovanie INR počas a krátko po súbežnom podávaní ciprofloxacínu a perorálneho antikoagulancia.

Ropinirol

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

Klozapín

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

Lieky známe predlžovaním QT intervalu

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

Agomelatín

V klinických štúdiách sa preukázalo, že fluvoxamín, ako silný inhibítor izoenzýmu CYP450 1A2, významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, čo má za následok 60-násobný nárast expozície agomelatínu. Napriek tomu, že nie sú dostupné klinické údaje týkajúce sa možnej interakcie s ciprofloxacínom, ktorý je stredne silný inhibítor CYP450 1A2, pri súbežnom podaní sa dajú očakávať podobné účinky ('Cytochróm P450' v časti 'Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní').

Zolpidem

Súbežné podávanie s ciprofloxacínom môže zvýšiť hladinu zolpidemu v krvi, preto sa súbežné používanie neodporúča.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje, ktoré sú dostupné o podávaní ciprofloxacínu u gravidných žien, nenaznačujú žiadnu malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu ciprofloxacínu. Štúdie na zvieratách z hľadiska reprodukčnej toxicity nenaznačujú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky. U juvenilných a prenatalných zvierat vystavených účinku chinolónov sa pozoroval vplyv 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 sa odporúča nepoužívať ciprofloxacín počas gravidity.

Laktácia

Ciprofloxacín sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Z dôvodu potenciálneho rizika poškodenia kĺbov sa ciprofloxacín nemá používať 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 účinkami lieku (ADRs) sú nevoľnosť a hnačka.

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

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		mykotické superinfekcie			
Poruchy krvi a lymfatického systému		eozinofília	leukopénia anémia neutropénia leukocytóza trombocytopénia trombocytémia	hemolytická anémia agranulocytóza pancytopenia (život ohrozujúca) 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		anorexia	hyperglykémia hypoglykémia (pozri časť 4.4)		hypoglykemická kóma (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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Psychické poruchy*		Psychomotorická hyperaktivita/nepokoj	zmätenosť a dezorientácia úzkostná reakcia abnormálne sny depresia halucinácie	psychotické reakcie (pozri časť 4.4)	mánia hypománia
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH).
Poruchy nervového systému*		bolesť hlavy závrat poruchy spánku poruchy chuti	parestézia a dyzestézia hypestézia triaska záchvaty kŕčov (pozri časť 4.4) vertigo	migréna poruchy koordinácie poruchy chôdze poruchy čuchového nervu intrakraniálna hypertenzia	periférna neuropatia (pozri časť 4.4)
Poruchy oka*			poruchy zraku	poruchy vizuálneho rozlišovania farieb	uveitída
Poruchy ucha a labyrintu*			tinitus strata sluchu/zhoršenie sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti**			tachykardia		ventrikulárna arytmia a <i>torsades de pointes</i> (hlásené najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie intervalu QT), predĺženie intervalu QT na EKG (pozri časti 4.4 a 4.9)
Poruchy ciev**			vazodilatácia hypotenzia synkopa	vaskulitída	

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe (vrátane astmatického stavu)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť hnačka	vracanie bolesti tráviaceho traktu a brucha dyspepsia plynatosť	kolitída súvisiaca s antibiotikami (veľmi zriedkavo môže končiť smrťou) (pozri časť 4.4)	pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené hladiny transamináz zvýšená hladina bilirubínu	poškodenie 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)	DRESS syndróm ¹⁾
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 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest		poškodenie obličiek	zlyhanie obličiek hematúria kryštálie (pozri časť 4.4) tubulointersticiálna nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*		asténia horúčka	edém potenie (hyperhidróza)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v krvi	abnormálna hladina protrombínu zvýšená amyláza		

*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, panických záchvatov, 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).

¹⁾ DRESS syndróm (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je známy tiež ako liekový hypersenzitívny syndróm (Drug Hypersensitivity Syndrome -DHS). Je to ťažká diosynkratická reakcia postihujúca viacero orgánov, začínajúca 1-8 týždňov po expozícii lieku. Klinicky sa prejavuje horúčkou, exantémom a postihnutím vnútorných orgánov (napr. hepatitída, myokarditída, nefritída, pneumonitída). Prvým príznakom býva horúčka, ktorá predchádza celkovému výsevu papulopustulárneho alebo erytematózneho liekového exantému, ktorý niekedy progreduje do exfoliatívnej dermatitídy. Kožný nález nekoreluje s postihnutím vnútorných orgánov, ktoré môže byť asymptomatické alebo životohrožujúce. Časté sú nálezy eozinofílie alebo atypických lymfocytov.

Pediatrická populácia

Incidencia artropatie uvedená vyššie sa vzťahuje na údaje zhromaždené zo štúdií s dospelými. U detí sa často hlásil výskyt artropatie (pozri tiež časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Medzi symptómy predávkovania patria závrat, tras, bolesť hlavy, únava, záchvaty, halucinácie, zmätenosť, brušné ťažkosti, poškodenie obličiek a pečene, ako aj kryštalúria a hematúria. Hlásila sa reverzibilná toxicita obličiek.

V prípade predávkovania sa má začať symptomatická liečba. Z dôvodu možného predĺženia QT intervalu má byť vykonané EKG monitorovanie. Okrem rutínnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti sa odporúča monitorovať funkciu obličiek, ak je potrebné vrátane hodnoty pH a kyslosti moču, aby sa zabránilo vzniku kryštalúrie. Pacienti sa majú udržiavať dobre hydratovaní.

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

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.

FK/FD 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. Jednotlivé mutácie nemusia viesť ku klinickej rezistencii, kým mnohostupňové mutácie vo všeobecnosti vyústia do klinickej rezistencie na viaceré alebo všetky liečivá v triede. Mechanizmy rezistencie založené na nepriepustnosti a/alebo efluxnej pumpe liečiva môžu mať rozličný vplyv na citlivosť fluórchinolónov, čo závisí od fyziologicko-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. Hlásila sa rezistencia sprostredkovaná plazmidmi kódovaná qnr-génmi.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre ciprofloxacín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencia získanej rezistencie u vybraných druhov môže kolísať v závislosti od geografickej polohy a času a predovšetkým pri liečbe závažných infekcií sú potrebné lokálne informácie o rezistencii. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, 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 (\$): 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): <i>S. aureus</i> rezistentný na metilín veľmi často vykazuje súbežnú rezistenciu na fluórchinolóny. Miera rezistencie na metilín 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 ciprofloxacínu 250 mg, 500 mg a 750 mg sa ciprofloxacín rýchlo a rozsiahle vstrebáva predovšetkým z tenkého čreva, maximálne koncentrácie v sére sa dosahujú o 1 - 2 hodiny neskôr.

Jednorazové dávky 100 mg - 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 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, bioptické 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.

Metabolizmus

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

Ciprofloxacín je známym stredným 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. Závažné poškodenie obličiek vedie k predĺženiu polčasu vylučovania ciprofloxacínu až na 12 hodín.

K neobličkovému vylučovaniu 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 štúdiu u detí neboli C_{max} a AUC závislé od veku (staršie ako jeden rok). Po opakovanom podávaní (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 1 až 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 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 u ľudí.

Tak ako mnohé iné chinolóny, aj ciprofloxacín je fototoxický na zvieratách 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 inými inhibítormi gyrázy.

Štúdie kĺbovej znášanlivosti

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 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

kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylskrobu
stearát horečnatý

koloidný oxid kremičitý
hydroxypropylmetylcelulóza
makrogol 4000
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC biela nepriehľadná fólia, hliníková fólia).

Veľkosť balenia:

10 filmom obalených tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, a.s.
Einsteinova 24
85101 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0474/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. júna 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025