

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ciprinol
100 mg/10 ml, infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

10 ml infúzneho koncentrátu (1 ampulka) obsahuje 100 mg ciprofloxacínu vo forme ciprofloxacínium-laktátu.

Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 10 mg ciprofloxacínu vo forme ciprofloxacínium-laktátu.

Pomocná látka so známym účinkom: sodík (0,0005 mmol/ml alebo 0,0115 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry, žltkasto-zelenkastý roztok, v podstate bez čiastočiek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ciprinol 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 voči ciprofloxacínu.

Dospelí

- Infekcie dolných dýchacích ciest spôsobené gramnegatívnymi baktériami:
 - exacerbácia chronického obštrukčného ochorenia pľúc. Pri exacerbácii chronického obštrukčného ochorenia pľúc sa má Ciprinol použiť len vtedy, ak sa použitie iných antibakteriálnych látok, obvykle odporúčaných na liečbu týchto infekcií, považuje za nevhodné.
 - infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze alebo pri bronchiektázii
 - pneumónia
- Chronický hnisavý zápal stredného ucha
- Akútna exacerbácia chronickej sínusitídy, najmä ak je spôsobená gramnegatívnymi baktériami
- Infekcie močových ciest
 - akútna pyelonefritída
 - bakteriálna prostatitída
- Gonokoková uretritída a cervicitída vyvolaná citlivou *Neisseria gonorrhoeae*

- Epididymoorchitída vrátane prípadov vyvolaných citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
- Zápalové ochorenie panvy vrátane prípadov vyvolaných citlivou *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 rezistencii voči ciprofloxacínu 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
- Inhalačný antrax (poexpozícia 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 (poexpozícia profylaxia a následná liečba)

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

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

podanie.

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

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

Dospelí

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (vrátane zmeny na perorálnu liečbu hneď ako je to možné)
Infekcie dolných dýchacích ciest		400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
Infekcie horných dýchacích ciest	Akútna exacerbácia chronickej sínusitídy	400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
	Chronický hnisavý zápal stredného ucha	400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
	Malígný zápal vonkajšieho ucha	400 mg trikrát denne	28 dní až 3 mesiace
Infekcie močových ciest	Akútna pyelonefritída	400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	7 až 21 dní, v niektorých špecifických prípadoch sa môže pokračovať dlhšie než 21 dní (napríklad pri abscesoch)
	Bakteriálna prostatitída	400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	2 až 4 týždne (akútna) (intravenózna liečba nasledovaná perorálnou)
Infekcie pohlavného traktu	Epididymoorchitída a zápalové ochorenia panvy	400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	aspoň 14 dní
Infekcie gastrointestinálne- ho 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	400 mg dvakrát denne	1 deň
	Hnačka spôsobená <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	400 mg dvakrát denne	5 dní
	Hnačka spôsobená <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg dvakrát denne	3 dni
	Brušný týfus	400 mg dvakrát denne	7 dní

Indikácie		Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (vrátane zmeny na perorálnu liečbu hneď ako je to možné)
	Intraabdominálne infekcie spôsobené gramnegatívnymi baktériami	400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	5 až 14 dní
Infekcie kože a mäkkých tkanív		400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	7 až 14 dní
Infekcie kostí a kĺbov		400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	max. 3 mesiace
Ciprofloxacín sa môže použiť na liečbu pacientov s neutropéniou s horúčkou, ak je podozrenie, že je spôsobená bakteriálnou infekciou. Ciprofloxacín sa musí podávať súbežne s vhodnými antibakteriálnymi liečivami v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.		400 mg dvakrát až 400 mg trikrát denne	Liečba má pokračovať počas celej doby neutropénie
Poexpozíčná profylaxia a následná liečba inhalačného antraxu u osôb, vyžadujúcich parenterálnu liečbu. Podávanie lieku sa musí začať čo najskôr po podozrení alebo po potvrdení expozície.		400 mg dvakrát denne	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrická populácia

Indikácia	Denná dávka v mg	Celková dĺžka liečby (vrátane zmeny na perorálnu liečbu hneď ako je to možné)
Broncho- pulmonálne infekcie spôsobené baktériami <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientov s cystickou fibrózou	10 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	10 až 14 dní
Komplikované infekcie močových ciest a akútna pyelonefritída	6 mg/kg trikrát denne až 10 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	10 až 21 dní
Poexpozíčná liečba inhalačného antraxu u osôb, vyžadujúcich parenterálnu liečbu. Podávanie lieku sa musí začať čo najskôr po podozrení alebo po potvrdení expozície.	10 mg/kg dvakrát denne až 15 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne, maximálne 400 mg v jednej dávke.	60 dní od potvrdenia expozície <i>Bacillus anthracis</i>
Iné závažné infekcie	10 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, maximálne	Podľa druhu infekcie

	400 mg v jednej dávke.	
--	------------------------	--

Starší pacienti

Starším pacientom sa musí podávať určená dávka v závislosti od závažnosti ochorenia a klírensu 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]	Intravenózna dávka [mg]
> 60	< 124	Pozri obvyklé dávkovanie.
30–60	124 až 168	200 až 400 mg každých 12 h
< 30	> 169	200 až 400 mg každých 24 h
Hemodialyzovaní pacienti	> 169	200 až 400 mg každých 24 h (po dialýze)
Peritoneálne dialyzovaní pacienti	> 169	200 až 400 mg každých 24 h

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Dávkovanie u detí s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene sa neskúmalo.

Spôsob podávania

Ciprinol sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Ak je zakalený, nesmie sa použiť.

Ciprofloxacín sa musí podávať prostredníctvom intravenózneho infúzie. U detí je trvanie infúzie 60 minút.

U dospelých pacientov je doba infúzie 60 minút pre 400 mg Ciprinol a 30 minút pre 200 mg Ciprinol. Pomalá infúzia do veľkej žily obmedzí na minimum nepohodlie pacienta a zníži riziko podráždenia žily.

Infúzny roztok sa môže podávať infúzne buď priamo, alebo po zmiešaní s inými kompatibilnými infúznymi roztokmi (pozri časť 6.2).

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, cervicitídu, gonokokovú uretritídu a zápalové ochorenia panvy môže spôsobovať *Neisseria gonorrhoeae* rezistentná voči fluórchinolónom. Preto má byť ciprofloxacín použitý na liečbu gonokokovej uretritídy a cervicitídy iba ak je možné vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú voči ciprofloxacínu.

V prípade epididymoorchitídy a zápalových ochorení panvy sa má zvážiť empirické použitie ciprofloxacínu iba v kombinácii s iným vhodným antibakteriálnym liečivom (napr. cefalosporínom), pokiaľ nemožno vylúčiť *Neisseria gonorrhoeae* rezistentnú voči ciprofloxacínu.

Ak sa po 3 dňoch liečby nedosiahne klinické zlepšenie, liečba sa má prehodnotiť.

Infekcie močových ciest

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

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 príslušných patogénov voči ciprofloxacínu v navštívenej krajine.

Infekcie kostí a kĺbov

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

Inhalačný antrax

Použitie u ľudí je založené na údajoch citlivosti *in vitro* a na experimentálnych údajoch na zvieratách spolu s obmedzenými údajmi u ľudí. Ošetrojúci 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 môže začať iba lekár, ktorí má skúsenosti s liečbou cystickej fibrózy a/alebo závažných infekcií u detí a dospievajúcich.

Ciprofloxacín preukázateľne spôsobil artropatiu nosných kĺbov juvenilných zvierat. Údaje o bezpečnosti z randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie s ciprofloxacínom použitým u detí (ciprofloxacín: n=335, priemerný vek = 6,3 roka; komparátory: n=349, priemerný vek = 6,2 roka; vekový rozsah = 1 až 17 rokov) odhalili výskyt suspektnej artropatie súvisiacej s liekom (rozpoznané z klinických prejavov a príznakov súvisiacich s kĺbmi) v deň +42, a to 7,2 % a 4,6 %. Výskyt artropatie súvisiacej s liekom po 1 roku od ukončenia liečby bol 9,0 % a 5,7 %. Postupné zvyšovanie prípadov suspektnej artropatie súvisiacej s liekom nebolo medzi jednotlivými skupinami štatisticky významné. Liečba sa má začať až po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu voči rizikám z dôvodu možných nežiaducich účinkov súvisiacich s kĺbmi a/alebo okolitým tkanivom (pozri časť 4.8).

Infekcie priedušiek a pľúc pri cystickej fibróze

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

Komplikované infekcie močových ciest a akútne pyelonefritída

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

Iné špecifické závažné infekcie

Iné závažné infekcie v súlade s oficiálnym odporúčaním alebo po dôkladnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika, keď sa nedajú použiť iné spôsoby liečby, alebo po zlyhaní konvenčnej liečby a keď mikrobiologická dokumentácia môže odôvodniť použitie ciprofloxacínu.

Použitie ciprofloxacínu na liečbu špecifických závažných infekcií iných než tie, ktoré sú uvedené vyššie sa nevyhodnotilo v klinických štúdiách a klinické skúsenosti sú obmedzené. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov s týmito infekciami.

Precitlivenosť

Precitlivenosť a alergické reakcie, vrátane anafylaxie a anafylaktických reakcií, sa môžu vyskytnúť po jednorazovej dávke (pozri časť 4.8) a môžu byť život ohrozujúce. Ak sa vyskytne takáto reakcia, ciprofloxacín sa musí vysadiť a je potrebná adekvátne medicínska 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 prínosu a rizika, ciprofloxacín predpísať týmto pacientom na liečbu niektorých závažných infekcií, najmä v prípade zlyhania štandardnej liečby alebo bakteriálnej rezistencie, keď mikrobiologické údaje môžu odôvodniť použitie ciprofloxacínu.

Tendinitída a ruptúra šľachy

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).

Aneuryzma a disekcia aorty a regurgitácia/nedomykavosť srdcovej chlopne

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

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

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

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

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

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

Fotosenzitivita

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

Poruchy zraku

Pri zhoršení zraku alebo akomkoľvek ovplyvnení očí, sa odporúča stav okamžite konzultovať s očným lekárom.

Centrálny nervový systém

Ciprofloxacín, tak ako ine chinolóny je známym spúšťačom záchvatov alebo znižuje prah vzniku záchvatov. Boli hlásené prípady epilepsie. U pacientov s poruchami CNS, ktorí majú predispozíciu na vznik záchvatov, sa má ciprofloxacín použiť s opatrnosťou.

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 samovražedných úmyslov/myšlienok a skončiť pokusom o samovraždu alebo samovraždou. V takýchto prípadoch sa musí ciprofloxacín vysadiť.

Dlhotrvalé, invalidizujúce a potenciálne ireverzibilné závažné nežiaduce liekové reakcie

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

Periférna neuropatia

U pacientov liečených chinolónmi a fluórchinolónmi sa hlásili prípady senzorickej alebo senzorio-motorickej polyneuropatie vedúce k parestézii, hypestézii, dyzestézii alebo slabosti. Pacientom, ktorí sa liečia ciprofloxacínom, sa má odporučiť, aby pred pokračovaním v liečbe informovali svojho lekára, ak sa u nich vyvinú príznaky neuropatie, ako sú bolesť, pálenie, 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 týkajúcimi sa predĺženia QT intervalu ako napr.:

- vrodený syndróm predĺženého QT intervalu,
- súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval (napr. antiarytmiká

- triedy IA a III, tricyklické antidepresíva, makrolidy, antipsychotiká),
- nekorigovaná elektrolytová dysbalancia (napr. hypokaliémia, hypomagneziémia),
- ochorenie srdca (napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu, bradykardia).

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

Dysglykémia

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

Gastrointestinálny systém

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

Obličky a močový systém

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

Porucha funkcie obličiek

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

Hepatobiliárny systém

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

Deficiencia glukózo-6-fosfátdehydrogenázy

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

Rezistencia

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

Cytochróm P450

Ciprofloxacín inhibuje CYP1A2, a preto môže zvýšiť sérovú koncentráciu súbežne podávaných liečiv metabolizovaných týmto enzýmom (napr. teofylín, duloxetín, klopazín, olanzapín, ropinirol, tizanidín, agomelatin). 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 testami

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

Reakcia v mieste vpichu

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

Záťaž spôsobená chloridom sodným

U pacientov, u ktorých je príjem sodíka predmetom lekárskeho záujmu (pacienti s kongestívnym zlyhaním srdca, obličkovým zlyhaním, nefrotickým syndrómom atď.) sa musí zobrať do úvahy dodatočná záťaž sodíkom (pre informáciu o obsahu sodíka pozri časť 2).

Ciprinol obsahuje sodík

Ciprinol 100 mg/10 ml infúzny koncentrát obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na ciprofloxacín:

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

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

Probenecid

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

Účinky ciprofloxacínu na iné lieky:

Tizanidín

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

Metotrexát

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

Teofylín

Súbežné podávanie ciprofloxacínu a teofylínu môže spôsobovať nežiaduce zvýšenie koncentrácie teofylínu v sére. To môže viesť k nežiaducim účinkom vyvolaným teofylínom, ktoré môžu byť zriedkavo život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri súbežnom užívaní sa má sledovať koncentrácia teofylínu v sére, a ak je potrebné dávka teofylínu sa má znížiť (pozri časť 4.4).

Iné deriváty xantínu

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

Fenytoín

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

Cyklosporín

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

Antagonisty vitamínu K

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s warfarínom môže umocniť jeho antikoagulačné účinky. U pacientov dostávajúcich antibakteriálne liečivá, vrátane fluórchinolónov, je veľa hlásení o zvýšení aktivity perorálneho antikoagulancia. Riziko môže kolísť 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 antagonistu vitamínu K (napr. warfarín, acenokumarol, fenpropakumon, fluindion).

Glibenklamid

V niektorých prípadoch môže súbežné podávanie liekov obsahujúcich ciprofloxacín a glibenklamid zosilniť účinok glibenklamidu (hypoglykémia).

Duloxetín

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

Ropinirol

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

Lidokaín

Preukázalo sa, že u zdravých jedincov sa pri súbežnom užívaní lidokaínu s ciprofloxacínom, miernym

inhibítorom CYP450 1A2 izoenzýmu, redukuje klírens intravenózneho lidokaínu o 22%. Aj keď je liečba lidokaínom dobre tolerovaná, môže sa po súbežnom podaní vyskytnúť možná interakcia s ciprofloxacínom, sprevádzaná nežiaducimi účinkami.

Klozapín

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

Sildenafil

C_{max} a AUC sildenafilu sa zvýšili približne dvojnásobne u zdravých jedincov po perorálnej dávke 50 mg sildenafilu súbežne s 500 mg ciprofloxacínu. Preto sa odporúča predpisovať ciprofloxacín súbežne so sildenafilom s opatrnosťou a majú sa zobrať do úvahy všetky riziká a výhody.

Agomelatin

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

Zolpidem

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje, ktoré sú dostupné o podávaní ciprofloxacínu gravidným ženám, nenaznačujú žiadnu malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu ciprofloxacínu. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách nenaznačujú žiadne priame ani nepriame škodlivé účinky. U juvenilných a prenatalných zvierat vystavených účinku chinolónov sa pozorovali vplyvy na nezrelú chrupavku. Preto sa nedá vylúčiť, že toto liečivo môže v nezreлом ľudskom organizme alebo plode zapríčiniť poškodenie chrupavky kĺbov (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa odporúča nepoužívať ciprofloxacín počas gravidity.

Dojčenie

Ciprofloxacín sa vylučuje do materského mlieka. 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 vozidlo a obsluhovať stroje môže byť preto zhoršená.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami lieku (ADRs) sú nevoľnosť, hnačka, vracanie, prechodné zvýšenie hladiny transamináz, vyrážky a reakcie v mieste injekcie a infúzie.

Nežiaduce reakcie lieku získané z klinických štúdií a počas sledovania po uvedení ciprofloxacínu na

trh (perorálna, intravenózna a sekvenčná liečba) zoradené podľa kategórií frekvencie sú uvedené nižšie. Analýza frekvencie zohľadňuje údaje o perorálnom aj intravenóznom podávaní ciprofloxacínu.

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		Mykotické superinfekcie			
Poruchy krvi a lymfatického systému		Eozinofília	Leukopénia Anémia Neutropénia Leukocytóza Trombocytopénia Trombocytémia	Hemolytická anémia Agranulocytóza Pancytopenia (život ohrozujúca) Pokles tvorby kostnej drene (život ohrozujúci)	
Poruchy imunitného systému			Alergická reakcia Alergický edém / angioedém	Anafylaktická reakcia Anafylaktický šok (život ohrozujúci) (pozri časť 4.4) Reakcia podobná sérovej chorobe	
Poruchy endokrinného systému					Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH).
Poruchy metabolizmu a výživy		Anorexia	Hyperglykémia Hypoglykémia (pozri časť 4.4)		Hypoglykemická kóma (pozri časť 4.4)

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Psychické poruchy**		Psychomotorická hyperaktivita / nepokoj	Zmätenosť a dezorientácia Úzkostná reakcia Abnormálne sny Depresia (pravdepodobne kulminujúce do samovražedných úmyslov / myšlienok alebo do pokusov o samovraždu a samovraždy) (pozri časť 4.4) Halucinácie	Psychotické reakcie (pravdepodobne kulminujúce do samovražedných úmyslov / myšlienok alebo do pokusov o samovraždu a samovraždy) (pozri časť 4.4)	Mánia Hypománia
Poruchy nervového systému**		Bolesť hlavy Závrat Poruchy spánku Poruchy chuti	Parestézia a dyzestézia Hypestézia Triaška Záchvaty kŕčov (vrátane epilepsie) (pozri časť 4.4) Vertigo	Migréna Narušená koordinácia Poruchy chôdze Poruchy čuchového nervu Intrakraniálna hypertenzia Pseudotumor cerebri	Periférna neuropatia a polyneuropatia (pozri časť 4.4)
Poruchy oka**			Poruchy zraku (napr. diplopia)	Poruchy vizuálneho rozlišovania farieb	
Poruchy ucha a labyrintu**			Tinitus Strata sluchu / Zhoršenie sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti***			Tachykardia		Ventrikulárna arytmia a <i>torsades de pointes</i> * (hlásený najmä u pacientov s rizikovým faktorom na predĺženie QT intervalu) predĺženie QT na EKG (pozri časť 4.4 a 4.9)
Poruchy ciev***			Vazodilatácia Hypotenzia Synkopa	Vaskulitída	

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe (vrátane astmatického stavu)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť Hnačka	Vracanie Bolesti tráviaceho traktu a brucha Dyspepsia Plynatosť	Hnačka súvisiaca s antibiotikami vrátane pseudomembránovej 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 podkožného tkaniva		Vyrážka Svrbenie Urtikária	Reakcie fotosenzitivity (pozri časť 4.4)	Petechie Multiformný erytém Nodóznny erytém Stevensov-Johnsonov syndróm (potenciálne ohrozujúci život) Toxická epidermálna nekrolýza (potenciálne ohrozujúca život)	Akútna generalizovaná exantematóznna pustulóza (AGEP) Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Veľmi zriedkavé (<1/10 000)	Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**		Bolesť svalov a kostí (napr. bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť v hrudi) Artralgia	Myalgia Artritída Zvýšený svalový tonus a kŕče	Svalová slabosť Tendinitída Natrhnutie šľachy (najmä Achillovej šľachy) (pozri časť 4.4) Exacerbácia príznakov myasthenia gravis (pozri časť 4.4)	
Poruchy obličiek a močových ciest		Porucha funkcie obličiek	Zlyhanie obličiek Hematúria Kryštálúria (pozri časť 4.4) Tubulointersticiálna nefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**	Reakcie v mieste injekcie alebo infúzie (len intravenózne podanie)	Asténia Horúčka	Edém Potenie (hyperhidróza)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	Abnormálna hladina protrombínu Zvýšená amyláza		Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (u pacientov liečených antagonistami vitamínu K)

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

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

Nasledujúce nežiaduce účinky v podskupinách pacientov dostávajúcich intravenóznou alebo sekvenčnú (najprv intravenóznou a potom perorálnu) liečbu sú v kategórii s vyššou frekvenciou:

Časté	Vracanie, prechodný vzostup transamináz, vyrážka
Menej časté	Trombocytopenia, trombocytémia, zmätenosť a dezorientácia, halucinácie, parestézia a dyzestézia, záchvaty kŕčov, strata rovnováhy, poruchy zraku, strata sluchu, tachykardia, vazodilatácia, hypotenzia, prechodné poškodenie pečene, cholestatický ikterus, zlyhanie obličiek, edém
Zriedkavé	Pancytopenia, útlm činnosti kostnej drene, anafylaktický šok, psychotické reakcie, migréna, poruchy čuchového nervu, zhoršenie sluchu, vaskulitída, pankreatitída, nekróza pečene, petechie, natrhnutie šliach

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

Príznaky

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

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

Liečba

Okrem rutínnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti, napr. výplach žalúdka s následným podaním aktívneho uhlia, sa odporúča monitorovať funkciu obličiek, ak je potrebné, vrátane hodnoty pH a kyslosti moču, aby sa zabránilo vzniku kryštálie. Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní. Vápnik alebo horčík obsahujúce antacidy môžu teoreticky redukovať absorpciu ciprofloxacínu pri predávkovaní.

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

V prípade predávkovania sa má zahájiť symptomatická liečba. Má sa vykonať EKG monitorovanie, z dôvodu možného predĺženia QT intervalu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Baktericídny účinok ciprofloxacínu ako fluórchinolónového antibiotika vyplýva z inhibície oboch topoizomeráz typu II (DNA gyrázy) a topoizomerázy IV, ktoré sú potrebné na replikáciu, transkripciu, reparáciu a rekombináciu bakteriálnej DNA.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť závisí najmä od vzťahu medzi maximálnou koncentráciou v sére (C_{max}) a minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) ciprofloxacínu pre bakteriálny patogén a vzťahu medzi plochou pod

krivkou (AUC) a MIC.

Mechanizmus rezistencie

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

Mechanizmy rezistencie založené na nepriepustnosti a/alebo efluxne liečiva môžu mať rozličný vplyv na citlivosť fluórchinolónov, čo závisí od fyziologicko-chemických vlastností rôznych liečiv v tejto triede a afinity transportných systémov každého liečiva. Všetky *in vitro* mechanizmy rezistencie sú často pozorované na klinických izolátoch. Mechanizmy rezistencie, pôsobiace proti iným antibiotikám, ako sú permeačné bariéry (bežné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxné mechanizmy môžu tiež ovplyvniť citlivosť na ciprofloxacín.

Bola hlásená rezistencia sprostredkovaná plazmidmi kódovaná qnr-génmi.

Spektrum antibakteriálnej aktivity

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

Odporúčania EUCAST

Mikroorganizmy	Citlivé	Rezistentné
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> a <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov *	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

Prevalencia získanej rezistencie pre vybrané druhy sa môže meniť v závislosti od geografickej polohy a času a lokálne informácie o rezistencii sú potrebné predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečby antibiotikom je pri niektorých typoch infekcií otázná, je potrebné poradiť sa 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>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> Okrem vyššie uvedených
<u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinická účinnosť bola dokázaná pre citlivé izoláty v schválených klinických indikáciách.

- ⁺ Miera rezistencie $\geq 50\%$ v jednej alebo viacerých krajinách EU.
- ($\S$): Prirodzená stredná citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.
- (1): Následne po inhalácii spór *Bacillus anthracis* 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 *in vitro* 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): Metecilín rezistentný *S. aureus* veľmi často vykazuje súbežnú rezistenciu voči fluórchinolónom. Miera rezistencie voči metecilínu je asi 20 až 50 % u všetkých druhov stafylokokov a je zvyčajne vyššia u nemocničných izolátov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Porovnanie farmakokinetických parametrov pre liečebný režim s intravenóznym podávaním dvakrát denne a trikrát denne neposkytlo žiadny dôkaz akumulácie liečiva pre ciprofloxacín a jeho metabolity.

60-minútová intravenózna infúzia 200 mg ciprofloxacínu aj perorálne podávanie 250 mg ciprofloxacínu, obe podávané každých 12 hodín, viedli ku vzniku ekvivalentnej plochy pod krivkou koncentrácie v sére v závislosti od času (AUC).

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

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Boli hlásené nízke koncentrácie štyroch metabolitov, ktoré boli identifikované nasledovne: desetylciprofloxacín (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 CYP 450 1A2.

Eliminácia

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

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

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

K neobličkovému klírensu ciprofloxacínu dochádza najmä z dôvodu aktívneho transintestinálneho vylučovania a metabolizmu. 1 % dávky sa vylučuje prostredníctvom žlče. Ciprofloxacín je prítomný v žlči vo vysokých koncentráciách.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov sú obmedzené.

V 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 populácii pediatrických pacientov s rôznymi infekciami je u detí predpokladaný stredný polčas približne 4-5 hodín a biologická dostupnosť perorálnej suspenzie je v rozpätí od 50 až do 80 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Tak ako mnohé iné chinolóny, aj ciprofloxacín je fototoxický 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 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 štúdií 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

kyselina mliečna
dihydrát edetanu disodného
kyselina chlorovodíková
voda na injekcie

6.2 Inkompatability

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

Pokiaľ nie je potvrdená kompatibilita s inými roztokmi/liekmi, infúzny roztok sa musí vždy podávať oddelene. Vizuálne prejavy inkompatability sú napr. precipitácia, zakalenie a zmena sfarbenia.

Inkompatabilita sa vyskytuje pri všetkých infúzných roztokoch/liekoch, ktoré sú fyzikálne alebo chemicky nestabilné pri pH roztokov (napr. penicilíny, roztoky heparínu), najmä v kombinácii s roztokmi upravenými na alkalické pH (pH roztokov ciprofloxacínu: 3,9 až 4,5).

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 čírych sklenených ampuliek s obsahom 10 ml infúzneho koncentrátu 100 mg/10 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom.

Koncentrát roztoku k infúzii sa musí pred použitím zriediť adekvátnym infúznym roztokom: fyziologický soľný roztok, Ringerov alebo Hartmanov roztok, 5 % alebo 10 % glukóza, 10 % roztok fruktózy a 5 % glukóza s 0,225 % NaCl alebo 0,45 % NaCl (najmenší objem je 50 ml).

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0054/91-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. októbra 1991

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. októbra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022