

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CIFLOXINAL 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg ciprofloxacinu ve formě monohydrátu ciprofloxacin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé až téměř bílé potahované tablety, podlouhlého tvaru, s půlicí rýhou na obou stranách, o délce 16 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Potahované tablety Cifloxinal jsou určeny k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1). Před zahájením terapie věnujte zvláštní pozornost dostupným informacím vztahujícím se k rezistenci na ciprofloxacin.

Dospělí

- Infekce dolního dýchacího traktu způsobené gramnegativními bakteriemi (viz bod 4.4):
 - akutní exacerpace chronické obstruktivní pulmonální nemoci, včetně chronické bronchitidy
U akutní exacerpace chronické obstruktivní pulmonální nemoci, včetně chronické bronchitidy, má být přípravek Cifloxinal použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
 - bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy nebo u bronchiektazií
 - pneumonie
- Chronický hnisavý zánět středního ucha
- Akutní exacerpace chronické sinusitidy, zejména pokud jsou jejich příčinou gramnegativní bakterie
- Infekce močových cest
 - Nekomplikovaná akutní cystitida. U nekomplikované cystitidy má být přípravek Cifloxinal použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
 - Akutní pyelonefritida
 - Komplikované infekce močových cest
 - Bakteriální prostatitida
- Infekce pohlavních orgánů
 - Gonokoková uretritida a cervicitida způsobené citlivou bakterií *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymoorchitida, včetně případů zapříčiněných bakterií *Neisseria gonorrhoeae*
 - Zánětlivé onemocnění v oblasti pánve (PID), včetně případů způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae*

U výše uvedených infekcí pohlavního ústrojí způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae* je obzvláště důležité získat lokální informace o rozšíření lokální rezistence na ciprofloxacin a potvrdit citlivost laboratorními testy.

- Infekce gastrointestinálního traktu (např. cestovatelský průjem)
- Intraabdominální infekce
- Infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi
- Maligní otitis externa
- Infekce kostí a kloubů
- Ciprofloxacin může být použit k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u které se předpokládá, že je bakteriálního původu
- Profylaxe invazivní infekce způsobené bakterií *Neisseria meningitidis*
- Inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a kurativní léčba).

Pediatrická populace

- Bronchopulmonální infekce způsobené bakterií *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou
- Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida
- Inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a kurativní léčba).

Ciprofloxacin může být u dětí a dospívajících použit také k léčbě dalších závažných infekcí, je-li to považováno za vhodné.

Léčbu mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou cystické fibrózy a/nebo závažných infekcí u dětí a dospívajících (viz body 4.4 a 5.1).

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování se stanovuje na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti původce infekce na ciprofloxacin, funkce ledvin pacienta a u dětí a dospívajících na hmotnosti pacienta.

Délka léčby závisí na závažnosti onemocnění, klinickém průběhu a bakteriologickém obrazu.

Léčba infekcí, které jsou způsobeny určitými bakteriemi (např. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* nebo *Staphylococci*) může vyžadovat podávání vyšších dávek ciprofloxacinu společně s dalšími vhodnými antibiotiky.

Léčba některých infekcí (např. zánětlivého onemocnění v oblasti pánve, intraabdominálních infekcí, infekcí u pacientů s neutropenií a infekcí kostí a kloubů) může vyžadovat současné podávání dalších vhodných antibiotik, v závislosti na původci infekce.

Dospělí

Indikace		Denní dávka	Celková délka léčby (zahrnující případně i úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)
Infekce dolních dýchacích cest		2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	7 až 14 dnů
Infekce horních dýchacích cest	Akutní exacerbace chronické sinusitidy	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	7 až 14 dnů
	Chronický hnisavý zánět středního ucha	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	7 až 14 dnů
	Maligní zánět zevního ucha	2× denně 750 mg	28 dnů až 3 měsíce
Infekce močových cest	Nekomplikovaná akutní cystitida	2× denně 250 mg až 2× denně 500 mg	3 dny
		U žen před menopauzou se užívá jedna dávka 500 mg.	
	Komplikovaná cystitida, akutní pyelonefritida	2× 500 mg	7 dnů
	Komplikovaná pyelonefritida	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	Nejméně 10 dnů, v případě zvláštních okolností (například u abscesů) může

			léčba pokračovat i déle než 21 dnů.
	Bakteriální prostatitida	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	2–4 týdny (akutní) až 4–6 týdnů (chronická)
Infekce pohlavních orgánů	Gonokoková uretritida a cervicitida způsobené citlivou bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1× 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
	Epididymoorchitida a zánětlivé onemocnění v oblasti pánve, včetně případů způsobených citlivou bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	nejméně 14 dnů
Infekce gastrointestinálního traktu a intraabdominální infekce	Průjemová onemocnění způsobená bakteriálními patogeny včetně bakterie <i>Shigella</i> spp. jiného typu než <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 a empirická léčba vážného cestovatelského průjmu	2× denně 500 mg	1 den
	Průjemová onemocnění způsobená <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	2× denně 500 mg	5 dnů
	Průjemová onemocnění způsobená <i>Vibrio cholerae</i>	2× denně 500 mg	3 dny
	Tyfová horečka	2× denně 500 mg	7 dnů
	Intraabdominální infekce způsobené gramnegativními bakteriemi	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	5–14 dnů
	Infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	7–14 dnů
Infekce kostí a kloubů		2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	max. 3 měsíce
Bakteriální infekce u pacientů s febrilní neutropenií. Ciprofloxacin se musí podávat současně s vhodnými antibiotiky podle oficiálních doporučení.		2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	Léčba musí pokračovat po celou dobu trvání neutropenie.
Profylaxe invazivní infekce způsobené <i>Neisseria meningitidis</i>		1× 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a kurativní léčba u osob, které jsou schopné podstoupit perorální léčbu, v případě, kdy je to klinicky vhodné. Podání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.		2× denně 500 mg	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrická populace

Indikace	Denní dávka	Celková délka léčby (zahrnující případně úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)
Bronchopulmonální infekce způsobené bakterií <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientů s cystickou fibrózou	2× denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku	10–14 dnů

Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida	2× denně 10 mg/kg až 2× denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku	10–21 dnů
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a kurativní léčba u osob, které jsou schopné podstoupit perorální léčbu v případě, kdy je to klinicky vhodné. Podání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	2× denně 10 mg/kg až 2× denně 15 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 500 mg na jednu dávku	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>
Další závažné infekce	3× denně 10 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 400 mg na jednu dávku	v závislosti na druhu infekce

Starší pacienti

Starší pacienti mají dostávat dávku upravenou v závislosti na závažnosti jejich onemocnění a clearance kreatininu.

Porucha funkce ledvin a jater

Doporučené počáteční a udržovací dávky pro pacienty s poruchou funkce ledvin:

Clearance kreatininu [ml/min/1,73 m ²]	Sérová hladina kreatininu [μmol/l]	Perorální dávka [mg]
> 60	< 124	viz obvyklé dávkování
30–60	124–168	250–500 mg každých 12 h
< 30	> 169	250–500 mg každých 24 h
Pacienti na hemodialýze	> 169	250–500 mg každých 24 h (po dialýze)
Pacienti na peritoneální dialýze	> 169	250–500 mg každých 24 h

U pacientů se zhoršenou funkcí jater není nutná žádná úprava dávkování.

Dávkování u dětí s poruchou funkce ledvin a/nebo jater nebylo studováno.

Způsob podání

Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se tekutinou, nežvýkají se. Mohou se podávat nezávisle na jídle. Jestliže jsou užity na lačný žaludek, léčivá látka je vstřebána rychleji.

Snížení absorpce ciprofloxacinu lze očekávat, pokud se užívá současně s mléčnými výrobky (např. mlékem, jogurtem) nebo s minerálními nápoji (např. pomerančovým džusem obohaceným vápníkem). Doporučený odstup konzumace mléčných výrobků nebo minerálních nápojů je 4 hodiny před nebo 1–2 hodiny po užití ciprofloxacinu. Vápník obsažený v nižším množství v běžné stravě absorpci ciprofloxacinu významně neovlivňuje a lze je podat současně (viz bod 4.5).

V závažných případech, nebo když pacient není schopen užívat tablety (např. pacienti na parenterální výživě), se doporučuje zahájit léčbu s intravenózní formou ciprofloxacinu a následně přejít na léčbu perorální, jakmile je to možné.

Pokud dojde k vynechání dávky, má se užít kdykoli, nejpozději však 6 hodin před další pravidelnou dávkou. Pokud do další dávky zbývá méně než 6 hodin, vynechaná dávka se nemá užít a léčba pokračuje další pravidelnou dávkou, jak je předepsáno. Nemá se užít dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, další chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné podávání ciprofloxacinu a tizanidinu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ciprofloxacin se nemá používat u pacientů, u nichž se v minulosti při použití přípravků obsahujících chinolon nebo fluorochinolon vyskytly závažné nežádoucí účinky (viz bod 4.8). Léčba ciprofloxacinem má být u těchto pacientů zahájena pouze tehdy, pokud neexistují žádné jiné možnosti léčby a po pečlivém vyhodnocení poměru přínosu a rizika (viz také bod 4.3).

Závažné infekce a smíšené infekce způsobené grampozitivními a anaerobními patogeny

Ciprofloxacin není vhodný pro monoterapii závažných infekcí a infekcí, které mohou být způsobeny grampozitivními nebo anaerobními patogeny. U těchto infekcí musí být ciprofloxacin podáván současně i s dalšími vhodnými antibiotiky.

Streptokokové infekce (včetně *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin se pro léčbu streptokokových infekcí nedoporučuje, protože je proti nim málo účinný.

Infekce pohlavních orgánů

Gonokoková uretritida, cervicitida, epididymoorchitida a zánětlivé onemocnění v oblasti pánve (PID) mohou být způsobeny bakterií *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony. Proto má být ciprofloxacin podáván k léčbě gonokokové uretritidy nebo cervicitidy, pouze pokud lze vyloučit infekci bakterie *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na ciprofloxacin.

U epididymoorchitidy a zánětlivých onemocnění pánve, pokud nelze vyloučit infekci *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na ciprofloxacin, má být ciprofloxacin zvažován pouze v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem). V případě, kdy nedojde ke klinickému zlepšení po 3 dnech léčby, je třeba léčbu přehodnotit.

Infekce močových cest

Rezistence bakterie *Escherichia coli*, nejčastějšího patogenu podílejícího se na infekcích močových cest, na fluorochinolony se v Evropské unii liší. Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby vzali v úvahu místní prevalenci rezistence na fluorochinolony u *Escherichia coli*. Předpokládá se, že podání jedné dávky ciprofloxacinu, která může být použita u nekomplikované cystitidy u ženy před menopauzou, má nižší účinnost než dlouhodobá léčba. To je třeba vzít v úvahu zvláště se zvyšující se mírou rezistence na fluorochinolony u *Escherichia coli*.

Intraabdominální infekce

K účinnosti ciprofloxacinu při léčbě pooperačních intraabdominálních infekcí je dostupné omezené množství dat.

Cestovatelský průjem

Při volbě ciprofloxacinu musí být brány v úvahu informace vztahující se k rezistenci relevantních patogenů na ciprofloxacin v navštívených zemích.

Infekce kostí a kloubů

Na základě mikrobiologických testů má být ciprofloxacin použit v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Inhalace antraxu

Užití u lidí je podloženo údaji o citlivosti zjišťovanými *in vitro*, experimentálními daty získanými ze studií na zvířatech a omezenými údaji o použití u lidí. Lékař, určující léčbu, se má řídit národními a/nebo mezinárodními pokyny, stanovenými konsensem, vztahujícími se k léčbě infekce způsobené antraxem.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících se užití ciprofloxacinu musí řídit dostupnými oficiálními doporučeními. Léčbu ciprofloxacinem mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou cystické fibrózy a/nebo závažných infekcí u dětí a dospívajících.

Prokázalo se, že ciprofloxacin způsobuje artropatie nosných kloubů juvenilních zvířat. Bezpečnostní data získaná z randomizované, dvojité zaslepené studie, v níž byl ciprofloxacin užít u dětí (ciprofloxacin: n = 335, průměrný věk = 6,3 roky; srovnávací skupina: n = 349, průměrný věk 6,2 let;

věkový rozsah 1 až 17 let), prokázala případy artropatie vztahující se pravděpodobně k léčbě ciprofloxacinem (rozeznané z klinických kloubních nálezů), ve dni + 42 ze 7,2 % a 4,6 %. Incidence artropatie ve vztahu k léčivu zjištěné po 1 roce byly 9,0 % a 5,7 %. Nárůst případů artropatie, která by se mohla vztahovat k užívání léku, nebyl v průběhu času mezi skupinami statisticky signifikantní. Léčba by měla být zahájena pouze až po pečlivém zvážení poměru přínosu/rizika, kvůli možným nežádoucím účinkům na klouby a/nebo okolní tkáň (viz bod 4.8).

Bronchopulmonální infekce u pacientů s cystickou fibrózou

Klinické zkoušky zahrnovaly děti a dospívající ve věku 5–17 let. S léčbou dětí ve věkovém rozmezí 1 až 5 let jsou zkušenosti mnohem více omezené.

Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida

Léčba infekce močových cest ciprofloxacinem má být zvažována, až když se nedá použít jiná léčba, zároveň musí být podložena výsledky mikrobiologického vyšetření. Klinické zkoušky zahrnovaly děti a dospívající ve věku 1–17 let.

Další specifické závažné infekce

V souladu s úřední směrnicí, nebo po pečlivém vyhodnocení přínosu a rizika, je možné ciprofloxacin použít k léčbě dalších závažných infekcí v případech, kdy není možné použít jiné terapie, nebo když selže konvenční terapie, a pokud mikrobiologické vyšetření potvrdí vhodnost jeho použití.

Použití ciprofloxacinu pro léčbu jiných závažných specifických infekcí, než je uvedeno výše, nebylo v klinických zkouškách ověřeno a klinické zkušenosti jsou omezené. Proto je potřeba při léčbě těchto pacientů postupovat obezřetně.

Hypersenzitivita

Po jednorázové dávce se mohou vyskytnout hypersenzitivní a alergické reakce (viz bod 4.8), včetně anafylaktické a anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Jestliže se takové reakce objeví, podávání ciprofloxacinu musí být ukončeno a adekvátní léčba v případě potřeby zahájena.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

U pacientů léčených ciprofloxacinem byly hlášeny případy Kounisova syndromu (viz bod 4.8). Kounisův syndrom je definován jako kardiovaskulární příznaky sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních arterií a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly bez ohledu na jejich věk a preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácně případy dlouhotrvajících (měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících různé, někdy vícečetné tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychiatrický a senzorický). Léčba ciprofloxacinem má být okamžitě ukončena při prvních známkách nebo příznacích jakéhokoli závažného nežádoucího účinku a pacienty je třeba informovat, že mají kontaktovat lékaře, který jim přípravek předepsal.

Tendinitida a ruptura šlachy

Ciprofloxacin se obecně nesmí používat u pacientů s anamnézou onemocnění/poškození šlach souvisejících s léčbou chinolony. Ve velmi vzácných případech, po mikrobiologickém zdokumentování původce a vyhodnocení poměru přínosu/rizika, může být ciprofloxacin těmto pacientům předepsán za účelem léčby určitých závažných infekcí, zejména pak v případech selhání standardní léčby nebo bakteriální rezistence, pokud mikrobiologické údaje použití ciprofloxacinu potvrzují.

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby. Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů a u pacientů léčených současně kortikosteroidy. Z toho důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout.

Při prvních známkách tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) je nutné léčbu ciprofloxacinem ukončit a zvážit jiné možnosti léčby. Postiženou končetinu (končetiny) je třeba náležitě ošetřit (např. imobilizací). Pokud se vyskytnou známky tendinopatie, kortikosteroidy se nemají používat.

Pacienti s onemocněním myasthenia gravis

U pacientů s onemocněním myasthenia gravis musí být ciprofloxacin užíván s opatrností, protože může dojít ke zhoršení stavu (viz bod 4.8).

Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty, zejména u starších pacientů, a aortální a mitrální regurgitace po podání fluorochinolonů.

U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

Fluorochinolony se proto mají používat až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a po zvážení dalších možností léčby u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo s kongenitálním onemocněním srdečních chlopní nebo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo onemocnění srdečních chlopní, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi

- jak k aneurysmatu a disekci aorty, tak k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. onemocnění pojivové tkáně, jako je Marfanův syndrom nebo Ehlersův-Danlosův syndrom, Turnerův syndrom, Behçetův syndrom, hypertenze, revmatoidní artritida) nebo dále
- k aneurysmatu a disekci aorty (např. cévních onemocnění, jako je Takayasuova arteriitida nebo obrovskobuněčná arteriitida, nebo zjištěná ateroskleróza či Sjögrenův syndrom) nebo dále
- k regurgitaci/nedomykavosti srdečních chlopní (např. infekční endokarditida).

Riziko aneurysmatu a disekce aorty a její ruptury může být zvýšené také u pacientů, kteří jsou současně léčeni systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Pacienty je třeba informovat, že v případě akutní dušnosti, nově vzniklých srdečních palpitací nebo zvětšení objemu břicha nebo rozvoje otoků dolních končetin mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy zraku

Pokud dojde ke zhoršení zraku nebo jakémukoli vlivu na oči, je nezbytné okamžitě konzultovat očního lékaře.

Fotosenzitivita

Bylo prokázáno, že ciprofloxacin způsobuje fotosenzitivní reakce. Pacienti užívající ciprofloxacin musí být informováni o tom, že se během léčby nesmí vystavovat přímému slunečnímu nebo UV záření (viz bod 4.8).

Záchvaty křečí

Je známo, že ciprofloxacin stejně jako jiné chinolony spouští záchvaty, nebo snižují křečový práh. Byly hlášeny případy status epilepticus. Užívání ciprofloxacinu u pacientů s onemocněními CNS, kteří mohou být náchylní k záchvatům, se musí dobře zvážet. Jestliže se vyskytnou záchvaty, musí se léčba ciprofloxacinem přerušit (viz bod 4.8).

Periferní neuropatie

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy senzorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabosti. Pacienti léčení ciprofloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se tak předešlo vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

Psychiatrické reakce

Již po prvním užití ciprofloxacinu se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve vzácných případech mohou deprese nebo psychózy vést až k sebevražedným myšlenkám, až k sebevražednému jednání. Pokud se vyskytnou deprese, psychotické reakce, sebevražedné myšlenky nebo chování, musí se léčba ciprofloxacinem ihned přerušit.

Srdeční poruchy

Opatrnost je nutná při užívání fluorochinolonů, včetně přípravku Cifloxinal, u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou např.:

- vrozený prodloužený QT interval,
- současné užívání léčivých přípravků, u kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy Ia a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika),
- nekorigovaná elektrolytová dysbalance (např. hypokalemie, hypomagnesemie),
- onemocnění srdce (např. srdeční selhání, infarkt myokardu, bradykardie).

Starší pacienti a ženy mohou být citlivější na léky prodlužující QT interval. Proto je třeba u těchto skupin pacientů dbát při užívání fluorochinolonů, včetně ciprofloxacinu, zvýšené opatrnosti.

(viz body 4.2, Starší pacienti, 4.5, 4.8 a 4.9).

Dysglykemie

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykemii i hyperglykemii (viz bod 4.8), obvykle u pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. **Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu.** U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování glykemie.

Gastrointestinální systém

Při výskytu závažného nebo dlouho trvajícího průjmu během léčby nebo po ukončení léčby (a to i několik týdnů po ukončení léčby) je potřeba se poradit s lékařem, neboť tyto příznaky mohou indikovat kolitidu, která se vyvinula následkem užívání antibiotik (život ohrožující s možnými fatálními následky), vyžadující okamžitou léčbu (viz bod 4.8). V takových případech se musí léčba ciprofloxacinem okamžitě přerušit a musí se zahájit vhodná léčba. V této situaci jsou antiperistaltické léky kontraindikovány.

Ledviny a močové cesty

V souvislosti s užíváním ciprofloxacinu byla hlášena krystalurie (viz bod 4.8). Pacienti užívající ciprofloxacin musí být dobře hydratováni a je nutné zabránit nadměrné alkalitě jejich moči.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že je ciprofloxacin vylučován ve značné míře nezměněn renální cestou, je u pacientů s poruchou funkce ledvin zapotřebí upravit dávkování tak, jak je popsáno v bodě 4.2, aby se předešlo nárůstu nežádoucích účinků zapříčiněnému kumulací ciprofloxacinu.

Játra a žlučové cesty

V souvislosti s užíváním ciprofloxacinu byly hlášeny případy nekrózy jater a život ohrožujícího selhání jater (viz bod 4.8). V případě jakýchkoli známek a příznaků onemocnění jater (například anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, svědění nebo citlivost v abdominální oblasti) je nutné léčbu přerušit.

Deficit glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

U pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy byla v souvislosti s ciprofloxacinem zaznamenána hemolytická reakce. Proto těmto pacientům nemá být ciprofloxacin podáván, pokud potenciální přínos nevyváží možné riziko. V takovém případě musí být pečlivě monitorován potenciální výskyt hemolýzy.

Rezistence

V průběhu nebo po ukončení léčby ciprofloxacinem může dojít k izolaci bakterií, které projevují rezistencí na ciprofloxacin, ať už s klinickým projevem superinfekce nebo bez ní. Velké riziko selekce

rezistentních bakteriálních kmenů je při dlouhodobější léčbě a/nebo nozokomiálních infekcích nebo infekcích způsobených bakteriemi *Staphylococcus* a *Pseudomonas*.

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, a proto může způsobit zvýšenou sérovou koncentraci současně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem (např. theofylinu, klozapinu, olanzapinu, ropinirolu, tizanidinu, duloxetinu, agomelatinu). Z tohoto důvodu musí být u pacientů užívajících tyto látky současně s ciprofloxacinem pečlivě sledovány klinické příznaky předávkování a dále může být také potřebné stanovení sérových koncentrací (např. theofylinu) (viz bod 4.5). Současné podávání ciprofloxacinu a tizanidinu je kontraindikováno.

Methotrexát

Současné užívání ciprofloxacinu a methotrexátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Interakce s testy

In vitro aktivita ciprofloxacinu proti bakterii *Mycobacterium tuberculosis* by mohla mít za následek negativní výsledky bakteriologického testu vzorků od pacientů, kteří současně užívají ciprofloxacin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných přípravků na ciprofloxacin

Léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval:

Cifloxinal, stejně jako ostatní fluorochinolony, musí být užíván s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy Ia a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy a antipsychotika) (viz bod 4.4).

Tvorba chelátových komplexů

Souběžné podávání ciprofloxacinu (perorálně) s léky a minerálními doplňky, které obsahují vícemocné kationty (např. kalcium, hořčík, hliník, železo), polymerními vazači fosfátů (např. sevelamer nebo uhličitan lanthanitý), sukralfátem nebo antacidy a s léčivými přípravky ve vysoce pufrované formě (např. tablety didanosinu) s obsahem hořčíku, hliníku nebo kalcia, vede ke snížení vstřebávání ciprofloxacinu. Proto se ciprofloxacin musí užívat buď 1–2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití těchto přípravků. Toto omezení neplatí pro antacida z řady blokátorů H₂ receptorů.

Strava a mléčné výrobky

Snížení absorpce ciprofloxacinu lze očekávat, pokud se užívá současně s mléčnými výrobky (např. mlékem, jogurtem) nebo s minerálními nápoji (např. pomerančovým džusem obohaceným vápníkem). Doporučený odstup konzumace mléčných výrobků nebo minerálních nápojů je 4 hodiny před nebo 1–2 hodiny po užití ciprofloxacinu. Vápník obsažený v nižším množství v běžné stravě absorpci ciprofloxacinu významně neovlivňuje a lze je podat současně (viz bod 4.2).

Probenecid

Probenecid interferuje s renální sekrecí ciprofloxacinu. Souběžné užívání probenecidu a ciprofloxacinu vede ke zvýšení sérové koncentrace ciprofloxacinu.

Metoklopramid

Metoklopramid urychluje absorpci ciprofloxacinu (perorálního), to má za následek zkrácení doby dosažení maximální plazmatické koncentrace. Vliv na biologickou dostupnost ciprofloxacinu pozorován nebyl.

Omeprazol

Současné podávání ciprofloxacinu s léčivými přípravky, které obsahují omeprazol, má za následek mírné snížení C_{max} a AUC ciprofloxacinu.

Vliv ciprofloxacinu na jiné léčivé přípravky:

Tizanidin

Tizanidin se nesmí podávat současně s ciprofloxacinem (viz bod 4.3). V klinické studii se zdravými jedinci došlo ke zvýšení sérové koncentrace tizanidinu (hodnota $C_{\max}$ se zvýšila: 7krát, rozmezí: 4 až 21krát; hodnota AUC se zvýšila: 10krát, rozmezí: 6 až 24krát) při současném podávání s ciprofloxacinem. Zvýšená sérová koncentrace tizanidinu je spojena s umocněným hypotenzním a sedativním efektem.

Methotrexát

Renální tubulární transport methotrexátu může být inhibován současným podáním ciprofloxacinu, což může vést k zvýšeným plazmatickým hladinám methotrexátu a zvýšit riziko toxických reakcí souvisejících s methotrexátem. Proto se současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4).

Theofylin

Současné podávání ciprofloxacinu a theofylinu může způsobit nežádoucí zvýšení sérové koncentrace theofylinu. To může vést k nežádoucím účinkům vyvolaných theofylinem, které mohou být život ohrožující nebo i fatální. Při současném podávání těchto dvou léků se musí kontrolovat sérové koncentrace theofylinu a dávky theofylinu musí být případně adekvátně sníženy (viz bod 4.4).

Další deriváty xantinu

Byly zaznamenány případy, kdy při současném užívání ciprofloxacinu a kofeinu nebo pentoxifylinu (oxpentifylinu) došlo ke zvýšení sérové koncentrace těchto derivátů xantinu.

Fenytoin

Současné užívání ciprofloxacinu a fenytoinu může vést ke zvýšení nebo snížení sérových hladin fenytoinu, proto se doporučuje sledovat hladiny léků.

Cyklosporin

Při současném podávání ciprofloxacinu a léčivých přípravků obsahujících cyklosporin bylo pozorováno přechodné zvýšení koncentrace sérového kreatininu. Proto je třeba u takových pacientů často (dvakrát týdně) kontrolovat koncentraci sérového kreatininu.

Antagonisté vitamínu K

Současné podávání ciprofloxacinu a antagonisty vitamínu K může umocňovat jeho antikoagulační efekt. Velikost rizika závisí na probíhající infekci, věku a celkovém stavu pacienta. Proto je těžké stanovit podíl ciprofloxacinu na nárůstu INR (international normalised ratio). Proto je třeba v průběhu současného podávání ciprofloxacinu s antagonisty vitamínu K (např. warfarin, acenokumarol, fenprokumon nebo fluindion), ale i krátce po jeho ukončení, často sledovat INR.

Glibenklamid

V určitých případech může současné podávání ciprofloxacinu a léčivých přípravků obsahujících glibenklamid vést k zesílení účinků glibenklamidu (hypoglykemie).

Duloxetin

V klinických studiích bylo prokázáno, že současné použití duloxetinu se silnými inhibitory izoenzymu CYP4501A2, jako je fluvoxamin, může mít za následek zvýšení AUC a $C_{\max}$ duloxetinu. Ačkoli nejsou dostupná žádná klinická data týkající se možných interakcí s ciprofloxacinem, je možné po současném podání očekávat obdobný efekt (viz bod 4.4).

Ropinirol

V klinické studii bylo prokázáno, že souběžné užívání ropinirolu a ciprofloxacinu, středně silného inhibitoru izoenzymu CYP4501A2, má za následek zvýšení hodnot $C_{\max}$ a AUC ropinirolu o 60 %, resp. 84 %. Během současné léčby s ciprofloxacinem, i krátce po jejím ukončení, se doporučuje klinické sledování a případně vhodná úprava dávek ropinirolu (viz bod 4.4).

Lidokain

U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno, že současné podávání léčivých přípravků s lidokainem, který je středně silným inhibitorem izoenzymu CYP4501A2, a ciprofloxacinu snižuje clearance

intravenózně podávaného lidokainu o 22 %. Ačkoli byla léčba lidokainem dobře tolerována, mohou se po současném podání s ciprofloxacinem vyskytnout interakce spojené s nežádoucími účinky.

Klozapin

Po sedmidenním současném užívání 250 mg ciprofloxacinu s klozapinem se zvýšily sérové koncentrace klozapinu a N-desmethyloklozapinu o 29 %, resp. 31 %. Během současné léčby klozapinem a ciprofloxacinem, i krátce po jejím ukončení, se doporučuje klinické pozorování a vhodná úprava dávek klozapinu (viz bod 4.4).

Sildenafil

Po současném perorálním podání 50 mg s 500 mg ciprofloxacinu bylo u zdravých dobrovolníků pozorováno přibližně zdvojnásobení C_{max} a AUC sildenafilu. Proto je zapotřebí opatrnosti, jestliže je předepisován ciprofloxacín současně se sildenafilem; je třeba zvážit riziko a přínos.

Agomelatin

V klinických studiích bylo prokázáno, že fluvoxamin, silný inhibitor izoenzymu CYP4501A2, výrazně inhibuje metabolismus agomelatinu, což vede k 60násobnému zvýšení expozice agomelatinu. I když nejsou k dispozici žádné klinické údaje pro případné interakce s ciprofloxacinem, středně silným inhibitorem izoenzymu CYP4501A2, při současném podávání lze očekávat podobné účinky (viz bod 4.4, Cytochrom P450).

Zolpidem

Současné podávání ciprofloxacinu může zvýšit hladinu zolpidemu, proto se souběžné použití nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství dat vztahujících se k těhotným ženám, kterým byl podáván ciprofloxacín, je limitované; tato data neindikují ani malformace, ani toxický vliv ciprofloxacinu na plod/novorozence. Studie na zvířatech neprokázaly ani přímou ani nepřímou reprodukční toxicitu. U plodů zvířat a mladých zvířat, vystavených působení chinolonů, bylo pozorováno poškození nezralých chrupavek. Proto nelze vyloučit negativní působení tohoto léčivého přípravku na lidský nedospělý organismus/plod, které může mít za následek poškození kloubní chrupavky (viz bod 5.3).

Proto, v rámci prevence, je vhodné se užívání ciprofloxacinu během těhotenství vyhnout.

Kojení

Ciprofloxacín se vylučuje do mateřského mléka. Proto nemá být užíván vzhledem k potenciálnímu riziku poškození kloubů kojícími ženami.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svým neurologickým účinkům může ciprofloxacín ovlivnit dobu reakce. Z tohoto důvodu může být schopnost řídit a obsluhovat stroje snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v souvislosti s tímto lékem jsou nauzea a průjem.

Nežádoucí účinky vycházející z výsledků klinických studií (celkem n = 52 057) a postmarketingového sledování přípravků s ciprofloxacinem (perorální, intravenózní a následná léčba), seřazené podle kategorií četnosti jsou uvedeny níže. Analýza frekvencí byla provedena společně pro perorální a intravenózní formu ciprofloxacinu.

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1 /100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
---	--------------------------------------	---	---	-----------------------------------	---

Infekce a infestace		Mykotické superinfekce			
Poruchy krve a lymfatického systému		Eozinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytóza Trombocytopenie Trombocytemie	Hemolytická anemie Agranulocytóza Pancytopenie (život ohrožující) Deprese kostní dřeně (život ohrožující)	
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce Alergický edém / angioedém	Anafylaktické reakce Anafylaktický šok (život ohrožující) (viz bod 4.4) Reakce jako při sérové nemoci	
Endokrinní poruchy					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie Hypoglykemie (viz bod 4.4.)		Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy*		Psychomotorická hyperaktivita / neklid	Zmatenost a dezorientace Pocity úzkosti Noční můry Deprese (které mohou vést k sebevražedným představám/ myšlenkám, pokusům o sebevraždu nebo k dokonané sebevraždě) (viz bod 4.4) Halucinace	Psychotické reakce (které mohou vést k sebevražedným představám/ myšlenkám, pokusům o sebevraždu nebo k dokonané sebevraždě) (viz bod 4.4)	Mánie včetně hypománie
Poruchy nervového systému*		Bolest hlavy Závratě Poruchy spánku Poruchy chuťového vnímání	Parestezie a dysestezie Hypestezie Třes Záchvaty křečí včetně status epilepticus (viz bod 4.4) Vertigo	Migréna Poruchy koordinace Poruchy chůze Poruchy čichového nervu Intrakraniální hypertenze a pseudotumor cerebri	Periferní neuropatie a polyneuropatie (viz bod 4.4)
Poruchy oka*			Poruchy vidění (např. diplopie)	Poruchy barevného vidění	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinitus Ztráta sluchu / poškození sluchu		

Srdeční poruchy**			Tachykardie		Ventrikulární arytmie a <i>torsades de pointes</i> (hlášeno převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT) Prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.9) Kounisův syndrom
Cévní poruchy**			Vazodilatace Hypotenze Synkopa	Vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe (včetně astmatických stavů)		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Gastrointestinální bolest Bolest břicha Dyspepsie Flatulence	Kolitida v důsledku užívání antibiotik (ve velmi vzácných případech s možnými fatálními následky) (viz bod 4.4)	Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení aminotransferáz Zvýšené hodnoty bilirubinu	Zhoršení funkce jater Žloutenka Hepatitida	Nekróza jater (velmi vzácně progredující v život ohrožující selhání jater) (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Kopřivka	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	Petechie Erythema multiforme Erythema nodosum Stevensův-Johnsonův syndrom (potenciálně život ohrožující) Toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující)	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		Bolesti kostí a svalů (bolest končetin, zad, hrudníku) Artralgie	Myalgie Artritida Zvýšení svalového tonu a křeče	Myasthenia gravis Tendinitida Natržení šlachy (zejména Achillovy šlachy) (viz bod 4.4) Exacerbace symptomů myasthenia gravis (viz bod 4.4)	

Poruchy ledvin a močových cest		Zhoršení funkce ledvin	Selhání ledvin Hematurie Krystalurie (viz bod 4.4) Tubulointersticiální nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*		Astenie Horečka	Edém Pocení (hyperhidróza)		
Vyšetření		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená amyláza		Zvýšení INR (u pacientů léčených antagonisty vitamínu K)

* V souvislosti s podáváním chinolonů a fluorochinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií a neuralgií, únava, psychiatrické příznaky (včetně poruch spánku, úzkosti, panických atak, deprese a sebevražedných myšlenek), poruchy paměti a koncentrace, a poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu (viz bod 4.4).

** U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/ nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Výše uvedené údaje o výskytu artropatie byly získány v rámci studií prováděných na dospělých. U dětí je vznik artropatie zaznamenáván častěji (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno předávkování, kdy podání 12 g vedlo ke vzniku mírných příznaků toxicity. Bylo zjištěno, že akutní předávkování v množství 16 g způsobuje akutní selhání ledvin.

Příznaky předávkování jsou: závrať, tremor, bolest hlavy, únava, záchvaty, halucinace, zmatenost, abdominální diskomfort, snížení funkce ledvin a jater a rovněž krystalurie a hematurie. Byla zaznamenána reverzibilní renální toxicita.

Vedle běžných léčebných opatření, jakými jsou např. výplach dutin a následné podání aktivního uhlí, se doporučuje sledování funkce ledvin, včetně pH moči, případně podle potřeby zvýšit kyselost, aby se zabránilo krystalurii. Antacida obsahující vápník nebo hořčík mohou teoreticky snížit absorpci ciprofloxacinu při předávkování. Pacienti mají být dobře hydratováni. Hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou se eliminuje pouze malé množství ciprofloxacinu (< 10 %).

V případě předávkování má být zahájena symptomatická léčba. Z důvodu možného prodloužení QT intervalu má být provedeno monitorování EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: chinolonová antibakteriální léčiva, fluorochinolony, ATC kód: J01MA02.

Mechanismus účinku

Ciprofloxacin je fluorochinolové antibiotikum, to znamená, že působí inhibičně na oba bakteriální enzymy, topoizomerázu II (DNA-gyrázu) a topoizomerázu IV, které jsou potřebné pro replikaci, transkripci, opravu a rekombinaci bakteriální DNA.

Vztah FK/FD

Účinnost závisí hlavně na vztahu mezi maximální sérovou koncentrací (C_{max}) a minimální inhibiční koncentrací (MIC) ciprofloxacinu vzhledem k příslušnému mikroorganismu, respektive na vztahu mezi plochou pod křivkou (AUC) a MIC.

Mechanismus rezistence

In vitro rezistence na ciprofloxacin se může vyvinout postupným procesem mutací cílového místa u obou topoizomeráz, topoizomerázy II (DNA gyrázy) a topoizomerázy IV. Výsledný stupeň zkřížené rezistence mezi ciprofloxacinem a jinými fluorochinolony je proměnlivý. Jednotlivé mutace nemusí mít za následek klinickou rezistenci, ale násobné mutace obvykle za následek klinickou rezistenci na většinu aktivních látek nebo na všechny aktivní látky v rámci skupiny mají.

Nepropustnost a/nebo mechanismus rezistence efluxní pumpy účinné látky může mít proměnlivý efekt na citlivost na fluorochinolony, která závisí na fyziochemických vlastnostech různých účinných látek v rámci skupiny a afinitě transportních systémů pro danou účinnou látku. Všechny *in vitro* mechanismy rezistence jsou běžně pozorovány v klinických izolátech. Mechanismy rezistence, které inaktivují další antibiotika, například permeační bariéry (běžné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxní mechanismus, mohou ovlivnit citlivost na ciprofloxacin. Byla zaznamenána rezistence zprostředkovaná plazmidem kódovaná pomocí genů *qnr*.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti ciprofloxacinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalence získané rezistence vybraných druhů se může lišit geograficky a časově. Vítána je informace o lokální rezistenci, zejména pokud se jedná o léčbu závažných infekcí. V nezbytných případech, kdy lokální prevalence rezistence je taková, že prospěšnost látky je přinejmenším u některých typů infekcí sporná, je třeba požádat o radu experta.

Zařazení příslušných druhů podle citlivosti na ciprofloxacin (kmeny *Streptococcus* viz bod 4.4):

DRUHY VĚTŠINOU CITLIVÉ
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
DRUHY, U KTERÝCH SE MŮŽE REZISTENCE VYVINOUT
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
PŘIROZENĚ REZISTENTNÍ ORGANISMY
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> Kromě výše uvedených
<u>Další mikroorganismy</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Klinická účinnost byla prokázána pro citlivé izoláty ve schválených klinických indikacích. ⁺ Míra rezistence ≥ 50 % v jedné nebo více zemích EU. (\$) : Přirozená střední citlivost, neexistuje-li získaný mechanismus rezistence.

- (1): Byly provedeny studie s experimentálními zvířecími infekcemi způsobenými inhalací spor *Bacillus anthracis*; tyto studie ukázaly, že antibiotika podaná brzy po expozici zabránila vzniku onemocnění, jestliže léčba vedla ke snížení počtu spor v organismu pod infekční dávkou. U lidí je doporučené použití primárně dáno citlivostí, zjišťovanou *in vitro*, dále také výsledky experimentů se zvířaty a limitovaným množstvím dat získaných pro lidi. Léčba ciprofloxacinem podávaným v dávkách 500 mg 2× denně po dobu 2 měsíců je u lidí považována jako dostatečná ochrana před infekcí vyvolanou antraxem. Ošetřujícím lékařům je doporučeno seznámit se s národními a/nebo mezinárodními konvenčními dokumenty, které se vztahují k léčbě infekce antraxu.
- (2): *S. aureus* rezistentní na meticilin se obvykle projevuje ko-rezistencí na fluorochinolony. Míra rezistence na meticilin je mezi všemi druhy stafylokoků přibližně 20 až 50 %; ve zvýšené míře je pozorována zejména v nemocničním prostředí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednotlivých dávek tablet 250 mg, 500 mg a 750 mg ciprofloxacinu dochází k rychlému a rozsáhlému vstřebávání především z tenkého střeva, maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny.

Jednotlivé dávky 100–750 mg se projeví na dávce závislou maximální sérovou koncentrací (C_{max}) mezi 0,56 a 3,7 mg/l. Pro hodnoty C_{max} a AUC byla prokázána proporcionalita dávce. Sérová koncentrace se zvyšuje proporcionálně s dávkami až do 1 000 mg. Absolutní biologická dostupnost je asi 70–80 %.

Bylo prokázáno, že po perorálním podávání 500 mg každých 12 hodin je dosaženo stejné plochy pod křivkou sérové koncentrace v čase (AUC) jako po podávání 60minutové intravenózní infuze 400 mg ciprofloxacinu každých 12 hodin.

Distribuce

Vazba ciprofloxacinu na bílkoviny je nízká (20–30 %), ciprofloxacin je přítomen v plazmě převážně ve své neionizované formě a má rozsáhlý distribuční objem v rovnovážném stavu 2–3 l/kg tělesné hmotnosti. Ciprofloxacin dosahuje vysokých koncentrací v různých tkáních, jako jsou plíce (epiteliální tekutina, alveolární makrofágy, tkáňová biopsie), dutiny a zánětlivé léze (kantaridinová puchýřová tekutina) a urogenitální trakt (moč, prostata, endometrium), kde celkové koncentrace převyšují dosažené plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Byly identifikovány tyto čtyři metabolity vyskytující se v nízkých koncentracích: desetyleneciprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) a formylciprofloxacin (M4). Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ta je však nižšího stupně než základní složka.

Je známo, že ciprofloxacin je středně silný inhibitor izoenzymů CYP4501A2.

Eliminace

Ciprofloxacin je převážně v nezměněné podobě vylučován renálně a v menší míře také stolicí. U subjektů s normální renální funkcí je sérový eliminační poločas 4–7 hodin.

Vylučování ciprofloxacinu (% z dávky)		
	Perorální podání	
	Moč	Stolice
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metabolity (M1–M4)	11,3	7,5

Renální clearance je mezi 180–300 ml/kg/h a celková clearance je mezi 480–600 ml/kg/h. Ciprofloxacin podléhá jak glomerulární filtraci, tak tubulární sekreci. Závažně snížená funkce ledvin vede ke zvýšení poločasu ciprofloxacinu až na 12 hodin.

Nerenální clearance ciprofloxacinu je způsobená hlavně aktivní transintestinální sekrecí a metabolizací. 1 % dávky se vylučuje biliárními cestami. Ciprofloxacin je ve žluči přítomen ve vysokých koncentracích.

Pediatrická populace

Údaje dostupné k doložení farmakokinetických údajů u pediatrických pacientů jsou omezené.

Ve studii s dětmi nebyly hodnoty $C_{\max}$ a AUC závislé na věku (od jednoho roku věku). Nebylo pozorováno významné zvýšení hodnot $C_{\max}$ a AUC po více dávkách (10 mg/kg třikrát denně).

U 10 dětí se závažnou sepsí, ve věku méně než 1 rok byla hodnota $C_{\max}$ 6,1 mg/l (rozmezí 4,6–8,3 mg/l) po 1hodinové intravenózní infuzi v dávce 10 mg/kg; odlišná hodnota 7,2 mg/l (rozmezí 4,7–11,8 mg/l) byla zjištěna u dětí ve věku 1 až 5 let. Hodnoty AUC byly 17,4 mg*h/l (rozmezí 11,8–32 mg*h/l) a 16,5 mg*h/l (rozmezí 11,0–23,8 mg*h/l) v příslušných věkových skupinách.

Tyto hodnoty jsou v rozsahu hodnot hlášených u dospělých dostávajících terapeutické dávky. Na základě farmakokinetické analýzy populace pediatrických pacientů s různými infekcemi je předem stanovený průměrný poločas přibližně 4–5 hodin a biologická dostupnost suspenze je v rozsahu 50 až 80 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané z konvenčních studií toxicity jednorázové dávky, toxicity opakované dávky, karcinogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi. V klinicky relevantních úrovních expozice je ciprofloxacin, podobně jako ostatní chinolony, fototoxický pro zvířata. Údaje o fotomutagenitě/fotokarcinogenitě ukazují, že ciprofloxacin má slabý fotomutagenní nebo fototumorigenní vliv *in vitro* a v experimentech se zvířaty. Tento vliv byl srovnatelný s ostatními inhibitory gyrázy.

Kloubní snášenlivost

Stejně jako jiné inhibitory gyráz způsobuje ciprofloxacin poškození velkých, nosných kloubů u nedospělých jedinců. Stupeň poškození chrupavky závisí na věku, druhu a dávce; poškození může být omezeno snížením zatížení kloubů. Ve studiích u dospělých jedinců (potkani, psi) nebylo poškození chrupavek zjištěno. Ve studii, provedené na mladých psech (rasy beagle), ciprofloxacin způsoboval v terapeutických dávkách těžké změny na kloubech po dvou týdnech léčby. Tyto změny byly patrné i po 5 měsících.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kukuřičný škrob

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Krospovidon

Povidon 25

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry 06F28313 bílá:

Hypromelosa 2506/5

Hypromelosa 2506/15

Oxid titaničitý

Makrogol 4000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průsvitný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10 nebo 20 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/658/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 12. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 1. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 7. 2026