sp. zn. sukls244655/2026 a sukls245476/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ciprinol 250 mg potahované tablety
Ciprinol 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ciprinol 250 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ciprofloxacinu (ve formě 291 mg monohydrátu ciprofloxacin-hydrochloridu).
Ciprinol 500 mg:
Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg ciprofloxacinu (ve formě 582 mg monohydrátu ciprofloxacin-hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku:
Ciprinol 250 mg: bílé, kulaté, potahované tablety, na jedné straně s půlicí rýhou.
Ciprinol 500 mg: bílé, oválné potahované tablety, na jedné straně s půlicí rýhou.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Dospělí
- Infekce dolních dýchacích cest způsobené gramnegativními bakteriemi:
  - akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy,
    U akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy má být přípravek Ciprinol použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
  - bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy či u bronchiektázií,
  - pneumonie,
- chronický hnisavý zánět středouší,
- akutní exacerbace chronické sinusitidy, zvláště pokud jsou způsobeny gramnegativními bakteriemi,
- nekomplikovaná akutní cystitida,
  U nekomplikované akutní cystitidy má být přípravek Ciprinol 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 způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae*,
  - zánětlivé pánevní onemocnění (PID), včetně případů způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae*.
- infekce gastrointestinálního traktu (např. průjem cestovatelů),
- nitrobřišní infekce,
- infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi,
- maligní externí otitida,
- infekce kostí a kloubů,
- profylaxe invazivní infekce způsobené bakterií *Neisseria meningitidis,*
- inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a léčba)

Ciprofloxacin může být použit k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u které se předpokládá, že je bakteriálního původu.

Děti a dospívající

- bronchopulmonální infekce způsobené bakterií *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou,
- komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida,
- inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a léčba).

Ciprofloxacin může být také použit k léčbě závažných infekcí u dětí a dospívajících, pokud je to shledáno nezbytným.

Léčba má být zahájena jen 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 se stanovuje na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti původce infekce na ciprofloxacin, funkce ledvin pacienta a u dětí a dospívajících na tělesné 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. pánevního zánětlivého onemocnění, nitrobřišních infekcí, infekcí u pacientů s neutropenií a infekcí kostí a kloubů) může vyžadovat souběžné podávání dalších vhodných antibiotik, v závislosti na původci infekce.

Dospělí

Indikace	**Denní dávka v mg**	**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 externí otitida	2× denně 750 mg	28 dnů až 3 měsíce
Infekce močových cest (viz bod 4.4)	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× denně 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 v důsledku citlivé bakterie *Neisseria gonorrhoeae*	1× 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
	Epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění způsobené citlivými kmeny *Neisseria gonorrhoeae*	2× denně 500 mg až 2× denně 750 mg	nejméně 14 dnů
Infekce gastrointestinálního traktu a intraabdominální infekce	Průjmová onemocnění způsobená bakteriálními patogeny včetně *Shigella* spp. jiného typu než je *Shigella dysenteriae* typu I a empirická léčba vážného cestovatelského průjmu	2× denně 500 mg	1 den
	Průjmová onemocnění způsobená *Shigella dysenteriae* typu I	2× denně 500 mg	5 dnů
	Průjmová onemocnění způsobená *Vibrio cholerae*	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
Pacienti s febrilní neutropenií, u nichž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí. Ciprofloxacin se musí podávat souběžně 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 *Neisseria meningitidis*		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 *Bacillus anthracis*

<u>*Pediatrická populace*</u>

Indikace	**Denní dávka v mg**	**Celková délka léčby (zahrnující případně úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)**
Cystická fibróza	2× denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku.	10 až 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 až 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× denně10 mg/kg až 2× denně 15 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 500 mg na jednu dávku.	60 dnů od potvrzení expozice *Bacillus anthracis*
Další závažné infekce	20 mg/kg tělesné hmotnosti 2× denně, maximálně 750 mg na jednu dávku	Závisí na druhu infekce

<u>*Starší pacienti*</u>
Starší pacienti mají dostávat dávku upravenou podle závažnosti infekce a clearance kreatininu.

<u>*Porucha funkce ledvin a jater*</u>
Doporučené počáteční a udržovací dávky pro pacienty s poruchou funkce ledvin:

Clearance kreatininu [ml/min/1,73m^2]	Sérová hladina kreatininu [µmol/l]	Intravenózní 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 s poruchou funkce 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 být užita kdykoli, ale ne později než 6 hodin před další plánovanou dávkou.
Pokud do další dávky zbývá méně než 6 hodin, vynechaná dávka nemá být užita a léčba má pokračovat další plánovanou dávkou podle předpisu. Dvojité dávky jako kompenzace vynechané dávky nemají být užívány.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, další chinolony nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Souběžné 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 při léčbě závažných infekcí a infekcí, které mohou být způsobeny grampozitivními nebo anaerobními patogeny. U těchto infekcí musí být ciprofloxacin podáván v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Streptokokové infekce (včetně Streptococcus pneumonie)
Ciprofloxacin se pro léčbu streptokokových infekcí nedoporučuje, protože proti nim je málo účinný.

Infekce pohlavních orgánů
Gonokoková uretritida, cervicitida, epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění mohou být způsobeny kmeny bakterie *Neisseria gonorrhoeae* rezistentními na fluorochinolony. Ciprofloxacin

má být proto podáván k léčbě gonokokové uretritidy nebo cervicitidy, pouze pokud lze vyloučit rezistenci bakterie *Neisseria gonorrhoeae* na ciprofloxacin.

Pro léčbu epididymoorchitidy a pánevního zánětlivého onemocnění se má zvážit empirické použití ciprofloxacinu pouze v kombinaci s jinými vhodnými antibiotiky (např. cefalosporinem), pokud se nedá vyloučit rezistence bakterie *Neisseria gonorrhoeae* na ciprofloxacin. V případě, kdy nedojde ke klinickému zlepšení po 3 dnech léčby, je třeba léčbu přehodnotit.

Infekce močového ústrojí
Rezistence bakterie *Escherichia coli* – nejčastějšího patogenu způsobujícího infekce močových cest – na fluorochinolony je v rámci Evropské unie variabilní. Předepisujícím lékařům se doporučuje zohlednit lokální prevalenci rezistence bakterie *Escherichia coli* na fluorochinolony.

Očekává se, že jednorázová dávka ciprofloxacinu, která může být použita u nekomplikované cystitidy u žen před menopauzou, bude spojena s nižší účinností než delší trvání léčby. To je třeba brát v úvahu, pokud jde o zvyšující se úroveň rezistence bakterie *Escherichia coli* k chinolonům.

Nitrobřišní infekce
Je dostupné omezené množství dat vztahujících se k účinnosti ciprofloxacinu při léčbě pooperačních nitrobřišních infekcí.

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 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 směrnicemi. 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, dvojitě zaslepené studie, v níž byl ciprofloxacin užit 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 výskyt artropatie vztahující se k léčbě ciprofloxacinem (rozeznané z kloubních znaků a symptomů), ve dni + 42 ze 7,2 % a 4,6 %. Respektive výskyt artropatie ve vztahu k léčivému přípravku zjištěné po 1 roce byl 9,0 % a 5,7 %. Nárůst případů artropatie ve vztahu k léčivu nebyl v průběhu času mezi skupinami statisticky signifikantní. Léčba by měla být zahájena pouze až po pečlivém zvážení poměru zisk/riziko, kvůli možným nežádoucím účinkům na klouby a/nebo okolní tkáně.

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 pyelonefritida
Léčba infekce močových cest ciprofloxacinem má být zvážena, 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 závažných specifických infekcí jiných než je uvedeno výše, nebylo v klinických zkouškách ověřeno a klinické zkušenosti jsou omezené. Proto je potřeba při léčbě pacientů s těmito infekcemi 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 je potřeba zahájit adekvátní léčbu.

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.

Pohybový systém
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
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 (viz bod 4.8). 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 souběžně 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 mysthenia gravis
U pacientů s onemocněním myasthenia gravis musí být ciprofloxacin užíván s opatrností, protože může dojít k exacerbaci příznaků (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 souběžně léčeni systémovými kortikosteroidy.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali lékaře na pohotovosti.
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.

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).

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

Centrální nervový systém
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 zvážit. 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 parestezii, hypestezii, dysestezii 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, které mohou vyvrcholit pokusem o sebevraždu nebo dokonanou sebevraždou. Pokud se objeví deprese, psychotické reakce a myšlenky na sebevraždu nebo sebevražedné jednání, musí se léčba ciprofloxacinem přerušit.

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

- vrozený prodloužený QT interval
- souběžné 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 více náchylní k prodloužení QT následkem medikace. Proto je zapotřebí opatrnosti, jestliže jsou fluorochinolony, včetně ciprofloxacinu, používány u těchto skupin pacientů (viz body 4.2, 4.5, 4.8 a 4.9).

Dysglykemie
Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykemii a 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
Výskyt těžkého nebo dlouho trvajícího průjmu během léčby nebo po ukončení léčby (a to i několik týdnů po ukončení léčby) může 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 hydratovaní a je nutné zabránit nadměrné alkalitě jejich moči.

Porucha funkce ledvin
Vzhledem k tomu, že je ciprofloxacin vylučován nezměněn ve značné míře renální cestou, u pacientů s poruchou funkce ledvin je 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 ohrožující 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 glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy
U pacientů s deficitem glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy byla v souvislosti s ciprofloxacinem zaznamenána hemolytická reakce. Proto by těmto pacientům neměl být ciprofloxacin podáván, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko. V takovém případě musí být pečlivě monitorován potenciální výskyt hemolýzy.

Rezistence
V průběhu nebo po ukončení léčby ciprofloxacinem mohou být izolovány bakterie, které projevují rezistenci na ciprofloxacin, s nebo bez klinicky zjevné superinfekce. Při prodloužené době léčby, při nozokomiálních infekcích, a to zejména u infekcí způsobených kmeny *Staphylococcus* a *Pseudomonas,* zde může být konkrétní riziko selekce bakterií rezistentních na ciprofloxacin.

Cytochrom P450
Ciprofloxacin inhibuje izoenzym CYP450 1A2, a proto může způsobit zvýšenou sérovou koncentraci souběžně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem (např. theofylinu, klozapinu, olanzapinu, ropinirolu, tizanidinu, duloxetinu, agomelatinu). Z tohoto důvodu musí být u pacientů užívajících tyto látky souběžně s ciprofloxacinem pečlivě sledovány klinické příznaky předávkování a dále může být také potřebné stanovení sérových koncentrací (např. theofylinu) (viz bod 4.5). Souběžné podávání ciprofloxacinu a tizanidinu je kontraindikováno.

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

Interakce s testy
In vitro aktivita ciprofloxacinu proti *Mycobacterium tuberculosis* by mohla mít za následek chybné negativní výsledky bakteriologického testu vzorků od pacientů, kteří souběžně užívají ciprofloxacin.

Ciprinol obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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
Ciprinol, 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 lantanitý), 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 H_2 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 podání 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 zvyšuje 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
Souběžné 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 souběžně 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 souběžném podávání s ciprofloxacinem. Zvýšená sérová koncentrace tizanidinu je spojena s umocněným hypotenzním a sedativním účinkem.

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

Theofylin
Souběžné podávání ciprofloxacinu a theofylinu může způsobit nežádoucí zvýšení sérové koncentrace theofylinu. To může vést k nežádoucím účinkům vyvolaným theofylinem, které mohou být výjimečně život ohrožující nebo fatální. Při souběžném podávání těchto dvou léků musí být sérové koncentrace theofylinu kontrolovány a dávky theofylinu sníženy, pokud je to nezbytné (viz bod 4.4).

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

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

Cyklosporin
Při souběžném 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
Souběžné podávání ciprofloxacinu a antagonisty vitaminu K může umocňovat jeho antikoagulační efekt. Velikost rizika závisí na probíhající infekci, věku a celkovém stavu pacienta, takže je těžké stanovit podíl ciprofloxacinu na nárůstu INR (international normalised ratio). Proto je třeba v průběhu souběžného podávání ciprofloxacinu s antagonisty vitamínu K (např. warfarinem, acenokumarolem, fenoprokumonem nebo fluindionem), ale i krátce po jeho ukončení často sledovat.

Duloxetin
V klinických studiích bylo prokázáno, že souběžné použití duloxetinu se silnými inhibitory izoenzymu CYP450 1A2 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 souběžném podání očekávat obdobný efekt (viz bod 4.4).

Ropinirol
V klinické studii bylo prokázáno, že souběžné užívání ropinirolu a ciprofloxacinu, středně silného inhibitoru izoenzymu CYP450 1A2, má za následek zvýšení hodnot C_{max} a AUC ropinirolu o 60 %, resp. 84 %. Během souběžné léčby s ciprofloxacinem, i krátce po jejím ukončení, se doporučuje sledování nežádoucích účinků vyvolaných ropinirolem a případně vhodná úprava dávek ropinirolu (viz bod 4.4).

Lidokain
U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno, že souběžné podávání léčivých přípravků s lidokainem, a ciprofloxacinu, který je středně silným inhibitorem izoenzymu CYP450 1A2, snižuje clearance intravenózně podávaného lidokainu o 22 %. Ačkoli byla léčba lidokainem dobře tolerována, mohou se po souběžném podání s ciprofloxacinem vyskytnout interakce spojené s nežádoucími účinky.

Klozapin
Po sedmidenním souběžném užívání 250 mg ciprofloxacinu s klozapinem se zvýšily sérové koncentrace klozapinu a N-desmethylklozapinu 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 souběžném 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 ciprofloxacin souběžně se sildenafilem, je třeba zvážit rizika a přínosy.

Agomelatin
V klinických studiích bylo prokázáno, že fluvoxamin, jakožto silný inhibitor izoenzymu CYP450 1A2, výrazně inhibuje metabolismus agomelatinu, což vede k šedesátinásobnému nárůstu expozice agomelatinem. Ačkoli nejsou dostupná žádná klinická data pro možnou interakci s ciprofloxacinem, středně silným inhibitorem CYP450 1A2, můžeme při souběžném podání očekávat podobné účinky (viz "Cytochrom P450" v bodě 4.4).

Zolpidem
Souběžné podávání s ciprofloxacinem může zvýšit hladiny zolpidemu v krvi, souběžné použití tedy není doporučeno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Dostupná data o podávání ciprofloxacinu těhotným ženám neindikují žádné malformace, ani toxický vliv ciprofloxacinu na plod/novorozence. Studie na zvířatech neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu. U plodů zvířat a mladých zvířat, vystavených působení chinolonů, bylo pozorováno poškození nezralých chrupavek. Proto nelze vyloučit, že by lék mohl způsobovat poškození kloubních chrupavek u lidských nedospělých jedinců/plodů (viz bod 5.3).
Proto je v rámci prevence vhodné se užívání ciprofloxacinu během těhotenství vyhnout.

Kojení
Ciprofloxacin v malém množství přestupuje do mateřského mléka. Léčbě během kojení je lépe se vyhnout, vzhledem k potencionálnímu riziku poškození kloubů u mladých jedinců.
Při širokospektrém antibakteriálním působení ciprofloxacinu je také zvýšené riziko závažného poškození střevní flóry kojeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (ADR) jsou nauzea a průjem.

Nežádoucí účinky vycházející z klinických studií a postmarketingového sledování ciprofloxacinu (perorální, intravenózní a následná léčba), seřazené podle kategorií frekvencí 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** (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Mykotické superinfekce			

Poruchy krve a lymfatického systému		Eozinofilie	Leukopenie Anémie Neutropenie Leukocytóza Trombocytopenie Trombocytemie	Hemolytická anémie Agranulocytóza Pancytopenie (život ohrožující) Deprese kostní dřeně (život ohrožující)	
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce Alergický edém / angioedém	Anafylaktická 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 Neobvyklé sny Deprese (potenciálně kulminující sebevražednými představami/ myšlenkami nebo pokusy o sebevraždu a dokonanou sebevraždou) (viz bod 4.4) Halucinace	Psychotické reakce (potenciálně kulminující sebevražednými představami/ myšlenkami nebo pokusy o sebevraždu a dokonanou sebevraždou) (viz bod 4.4)	Mánie, včetně hypománie
Poruchy nervového systému**		Bolest hlavy Závrať Poruchy spánku Poruchy chuťového vnímání	Parestezie a dysestezie Hypestezie Třes Záchvaty (včetně status epilepticus viz bod 4.4) Vertigo	Migréna Poruchy koordinace Poruchy chůze Poruchy čichového nervu Intrakraniální hypertenze a pseudotumor cerebri	Periferní neuropatie, 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, torsade de pointes (hlášeno převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT), prodloužení QT 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 a abdominální bolest Dyspepsie Flatulence	Kolitida v důsledku užívání antibiotik, včetně pseudomembranózní kolitidy (velmi vzácně s možnými fatálními následky) (viz bod 4.4)	Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení aminotransferáz Zvýšené hodnoty bilirubinu	Zhoršení funkce jater Cholestatická žloutenka Hepatitida	Nekróza jater (velmi vzácně postupující 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 kožní reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**		Bolesti kostí a svalů (např. bolest končetin, zad, hrudníku) Artralgie	Myalgie Artritida Zvýšený svalový tonus a křeče	Svalová slabost Tendinitida Ruptura šlachy (zejména Achillovy šlachy) (viz bod 4.4) Exacerbace symptomů myastenie 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

* předběžná formulace podle hodnotící zprávy, bude v souladu s konečným zněním PhVWP.
** 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 (artralgie, artritida) byly získány v rámci studií prováděných na dospělých. U dětí je výskyt 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/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 a 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 mnoho 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
European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ciprofloxacinu: 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. Je vhodná 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 (druhy *Streptococcus viz* bod 4.4).

DRUHY VĚTŠINOU CITLIVÉ
Aerobní grampozitivní mikroorganismy *Bacillus anthracis* (1)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy *Aeromonas* spp. *Brucella* spp. *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** *Legionella* spp. *Moraxella catarrhalis** *Neisseria meningitidis* *Pasteurella* spp. *Salmonella* spp.* *Shigella* spp.* *Vibrio* spp. *Yersinia pestis*
Anaerobní mikroorganismy *Mobiluncus*
Další mikroorganismy *Chlamydia trachomatis* ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis* ($) *Mycoplasma pneumoniae* ($)
DRUHY, U KTERÝCH SE MŮŽE REZISTENCE VYVINOUT
Aerobní grampozitivní mikroorganismy *Enterococcus faecalis* ($) *Staphylococcus* spp.* (2)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy *Acinetobacter baumannii*+ *Burkholderia cepacia*+* *Campylobacter* spp.+* *Citrobacter freundii** *Klebsiella aerogenes*

*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**
Anaerobní mikroorganismy
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes
INHERENTNÍ REZISTENTNÍ ORGANIZMY
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Actinomyces
Enteroccus faecium
Listeria monocytogenes
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobní mikroorganismy
Kromě výše uvedených
Další mikroorganismy
Mycoplasma genitalium Ureaplasma urealitycum
* 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 mechanizmus 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 organizmu pod infekční dávku. U lidí je doporučené použití primárně dáno citlivostí, zjišťovanou *in vitro*, a také experimentálními daty získanými u zvířat a v limitovaném množství u lidí. 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 korezistencí 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 vytvořily maximální sérové koncentrace (C_{max}) mezi 0,56 a 3,7 mg/l závislé na 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 sérovou koncentrací (AUC) jako po podávání šedesátiminutové 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, 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 (M_1), sulfociprofloxacin (M_2), oxociprofloxacin (M_3) a formylciprofloxacin (M_4). Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ale nižšího stupně než základní složka. Je známo, že ciprofloxacin je středně silný inhibitor izoenzymů CYP 450 1A2.

Eliminace
Ciprofloxacin je převážně vylučován v nezměněné podobě 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 (M_1-M_4)	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. Těžká porucha funkce ledvin vede ke zvýšení poločasu ciprofloxacinu až na 12 hod.

Nerenální clearance ciprofloxacinu je způsobená hlavně aktivní trans-intestinální sekrecí a metabolismem. 1 % dávky se vylučuje biliárními cestami. Ciprofloxacin je ve žluči přítomen ve vysokých koncentracích.

Pediatrická populace
Farmakokinetické údaje 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 s těžkou 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 na základě konvenčních farmakologických studií toxicity jednorázové dávky, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.
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: mikrokrystalická celulosa, sodná sůl kroskarmelosy, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
Potahová vrstva tablety: hypromelosa, mastek, oxid titaničitý (E171), propylenglykol.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al, PVC/PVDC folie): 10 potahovaných tablet (1 blistr obsahuje 10 tablet)

Upozornění:
Text na blistru je v rumunštině.
Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Souběžný dovozce
ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1– Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ciprinol 250 mg: 42/012/91-A/C/PI/024/24
Ciprinol 500 mg: 42/012/91-B/C/PI/025/24

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:
3. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 10. 2026