

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ciplox 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ciprofloxacinum 250 mg (jako ciprofloxacini hydrochloridum monohydricum 297,50 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Modré, kulaté potahované tablety, s půlicí rýhou a označením "CP, 250" na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Potahované tablety Ciplox 250 mg jsou určeny k léčbě následujících infekcí (viz také 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 exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy,
- U akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy, má být přípravek Ciplox 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 exacerpace chronické sinusitidy, zvláště pokud jsou způsobeny gramnegativními bakteriemi,
- nekomplikovaná akutní cystitida,

U nekomplikované akutní cystitidy má být přípravek Ciplox 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,
- gonokoková uretritida a cervicitida způsobené citlivou bakterií *Neisseria gonorrhoeae*,
- epididymoorchitida, včetně případů zapříčiněných citlivou bakterií *Neisseria gonorrhoeae*,
- zánětlivé pánevní onemocnění (PID), včetně případů způsobených citlivou bakterií *Neisseria gonorrhoeae*.

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

- infekce gastrointestinálního traktu (např. průjem cestovatelů),
- nitrobršňní infekce,
- infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi,
- maligní externí otitida (otitis externa maligna),
- infekce kostí a kloubů,
- ciprofloxacín může být použit k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u které se předpokládá, že je bakteriálního původu,
- profylaxe infekcí u pacientů s neutropenií,
- profylaxe invazivní infekce způsobené *Neisseria meningitidis*,
- inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a léčebný záměr).

Děti a dospívající

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

Ciprofloxacín může být použit k léčbě dalších 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

Dávkování se stanovuje na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti původce infekce na ciprofloxacín, 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 ciprofloxacínu společně s dalšími vhodnými antibakteriálními látkami. Léčba některých infekcí (např. pánevního zánětlivého onemocnění, 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 v mg	Celková délka léčby (zahrnující případně i úvodní parenterální léčbu ciprofloxacínem)
Infekce dolních dýchacích cest		2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
Infekce horních dýchacích cest	Akutní exacerbace chronické sinusitidy	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
	Chronický hnisavý zánět středního ucha	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
	Maligní otitis media	2 x denně 750 mg	28 dnů až 3 měsíce
Infekce močových cest (viz bod 4.4.)	Nekomplikovaná akutní cystitida	2 x denně 250 mg až 2 x denně 500 mg	3 dny

		U žen před menopauzou se užívá jedna dávka 500 mg.	
	Komplikovaná cystitida, akutní pyelonefritida	2 x denně 500 mg	7 dnů
	Komplikovaná pyelonefritida	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	nejméně 10 dnů, v případě zvláštních okolností (například u abscesů) může léčba pokračovat i déle než 21 dnů)
Infekce pohlavních orgánů	Bakteriální prostatitida	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	2 - 4 týdny (akutní) až 4-6 týdnů (chronická)
	Gonokoková uretritida a cervicitida způsobená citlivou bakterií <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
	Epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	nejméně 14 dnů
Infekce gastro-intestinálního traktu a intraabdominální infekce	Průjmová onemocnění způsobená bakteriálními patogeny včetně <i>Shigella</i> spp. jiného typu než je <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 a empirická léčba vážného cestovatelského průjmu	2 x denně 500 mg	1 den
	Průjmová onemocnění způsobená <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	2 x denně 500 mg	5 dnů
	Průjmová onemocnění způsobená <i>Vibrio cholerae</i>	2 x denně 500 mg	3 dny
	Tyfová horečka	2 x denně 500 mg	7 dnů
	Intraabdominální infekce způsobené gramnegativními bakteriemi	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	5 – 14 dnů
Infekce kůže a měkkých tkání		2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
Infekce kostí a kloubů		2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	max. 3 měsíce
Bakteriální infekce u pacientů s febrilní neutropenií nebo profylaxe pacientů s		2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	Léčba musí pokračovat po celou dobu trvání neutropenie

neutropenií Ciprofloxacin se musí podávat současně s vhodnými antibiotiky podle oficiálních doporučení		
Profylaxe invazivní infekce způsobené <i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a léčebný záměr 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 <i>Bacillus anthracis</i>	2 x denně 500 mg	60 dnů od potvrzení expozice

Pediatrická populace

Indikace	Denní dávka v mg	Celková délka léčby (zahrnující případně úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)
Bronchopulmonální infekce způsobené <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientů s cystickou fibrózou	2 x denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku.	10 – 14 dnů
Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida	2 x denně 10 mg/kg až 2 x denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku.	10 – 21 dnů
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a léčebný záměr 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 x denně 10 mg/kg až 2 x denně 15 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 500 mg na jednu dávku.	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>
Další závažné infekce	20 mg/kg tělesné hmotnosti 2 x denně max. 750 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 m²]	Sérová hladina kreatininu [μmol/l]	Perorální dávka [mg]
> 60 < 124	< 124	Viz obvyklé dávkování.
30 – 60	124 až 168	250 – 500 mg každých 12 h
< 30 > 169	> 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. Tablety přípravku Ciplox se však nemají užívat s mléčnými výrobky (např. mlékem, jogurtem) nebo s ovocným džusem obohaceným minerály (např. s pomerančovým džusem obohaceným o kalcium) (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 přípravku ciprofloxacin a následně přejít na léčbu perorální, jakmile je to možné.

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 pánevní zánětlivé onemocnění mohou být způsobeny bakterií *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony.

Proto má být ciprofloxacin podáván při léčbě gonokokové uretritidy a cervicitidy pouze v případech, kdy může být vyloučena *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní 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. Pokud se po třech dnech léčby nedosáhne zlepšení, je třeba léčbu přehodnotit.

Infekce močových cest

Rezistence bakterie *Escherichia coli* - nejčastějšího patogenu způsobujícího infekce močových cest - na fluorochinolony je v rámci Evropské unie proměnlivá. Předepisujícím lékařům se doporučuje zohlednit lokální prevalenci rezistence bakterie *Escherichia coli* na fluorochinolony.

Předpokládá se, že jednorázová dávka ciprofloxacinu, která může být použita při nekomplikované cystitidě u žen v premenopauze, je spojena s nižší účinností oproti déle trvající léčbě. Navíc toto

všechno se musí vzít v úvahu jako podíl na vzrůstající rezistenci bakterie *Escherichia coli* na chinolony.

Intraabdominální infekce

Je dostupné limitované množství dat vztahujících se k účinnosti ciprofloxacinu při léčbě pooperačních intraabdominálních infekcí.

Cestovatelský průjem

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

Infekce kostí a kloubů

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

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.

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 vzácné 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 příjemek předepsal.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících se užití přípravku ciprofloxacin musí řídit dostupnými oficiálními směnicemi. 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 případy artropatie vztahující se pravděpodobně k léčbě přípravkem (rozeznané z kloubních znaků a symptomů), ve dni + 42 ze 7,2 % a 4,6 %. Respektive 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 má být zahájena pouze až po pečlivém zvážení poměru rizika/zisku, kvůli možným nežádoucím účinkům na klouby a/nebo okolní tkáň (viz bod 4.8).

*Bronchopulmonální infekce způsobené bakterií *Pseudomonas aeruginosa* 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 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 platnými doporučeními 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, jiných 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.

Muskuloskeletální 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 standardů 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 po 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 nesmí používat.

U pacientů s myastenii gravis musí být ciprofloxacin užíván s opatrností, protože může dojít k exacerbaci příznaků (viz bod 4.8).

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).

Centrální nervový systém

Je známo, že 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). Již po prvním užití ciprofloxacinu se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve vzácných případech mohou deprese nebo psychózy vést k sebevražedným myšlenkám, až k sebevražednému jednání. V takových případech se musí léčba ciprofloxacinem přerušit.

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).

Srdeční poruchy

Opatrnost je nutná při užívání fluorochinolonů, včetně ciprofloxacinu 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 u této skupiny pacientů nutná opatrnost při užívání fluorochinolonů včetně ciprofloxacinu (viz body 4.2, 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

Výskyt závažného nebo dlouhotrvajícího 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 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 by těmto pacientům neměl 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 se mohou vyčlenit bakterie, které projevují rezistencí na ciprofloxacin, superinfekce se může, ale nemusí, klinicky projevovat. Při dlouhodobé léčbě je zde velké riziko selekce rezistentních bakteriálních kmenů, a to zejména u infekcí způsobených kmeny *Staphylococcus* a *Pseudomonas*.

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, a proto může způsobit zvýšenou sérovou koncentraci současně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem (např. teofylinu, 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. teofylinu) (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 *Mycobacterium tuberculosis* by mohla mít za následek negativní výsledky bakteriologického testu vzorků od pacientů, kteří současně užívají ciprofloxacin.

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 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.

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

Ciprofloxacin, stejně jako jiné fluorochinolony, musí být užíván s opatrností u pacientů, kteří dostávají léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (např. antiarytmika třídy IA a III, tricyklická antidepresiva, makrolidy, antipsychotika) (viz bod 4.4).

Tvorba chelátových komplexů

Souběžné podávání ciprofloxacinu (perorálně) s léky a minerálními doplňky, které obsahují vícemocné kationy (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 H_2 receptorů.

Strava a mléčné výrobky

Vápník, který je součástí stravy, neovlivňuje výrazně vstřebávání. Nicméně je třeba se vyhnout současnému podávání mléčných výrobků nebo nápojů obohacených minerály (např. mléko, jogurt, pomerančový džus obohacený o kalcium) s ciprofloxacinem, protože mohou snižovat jeho vstřebávání.

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid urychluje absorpci ciprofloxacinu (perorálního), maximální plazmatické koncentrace je dosaženo dříve. Na biologickou dostupnost ciprofloxacinu nebyl účinek pozorován.

Omeprazol

Současné užívání omeprazolu s ciprofloxacinem způsobuje 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 hypotenzivním a sedativním efektem.

Methotrexát

Renální tubulární transport methotrexátu může být inhibován současným podáním ciprofloxacinu, což může vést ke 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. Ve vzácných případech mohou být tyto nežádoucí účinky život ohrožující nebo i smrtelné. Při současném podávání těchto dvou léků se musí kontrolovat sérové koncentrace theofylinu a dávky theofylinu musí být případně vhodně 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. warfarinem, acenokumarolem, fenpropakumonem nebo fluindionem), ale i krátce po jeho ukončení často sledovat INR.

Duloxetin

V klinických studiích bylo prokázáno, že současné 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 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 CYP450 1A2, 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 CYP450 1A2, 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-desmetylklozapinu 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 ciprofloxacin současně se sildenafilem, je třeba zvážit riziko a přínos.

Agomelatin

V klinických studiích bylo prokázáno, že fluvoxamin, jako silný inhibitor CYP450 1A2 izoenzymu, výrazně inhibuje metabolismus agomelatinu, což vede k 60násobnému zvýšení expozice agomelatinu. Ačkoliv nejsou k dispozici žádné klinické údaje pro případné interakce s ciprofloxacinem, středně silným inhibitorem CYP450 1A2, podobné účinky lze očekávat při současném podávání (viz bod 4.4 "Cytochrom P450").

Zolpidem

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství dat vztahujících se k těhotným ženám, kterým byl podáván ciprofloxacin, 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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svým neurologickým účinkům může přípravek ciprofloxacin ovlivnit dobu reakce. Z tohoto důvodu může být schopnost řídit a obsluhovat stroje snížena, a to zejména je-li užíván v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

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

ADR 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 četnosti byla provedena společně pro perorální a intravenózní formu ciprofloxacinu.

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Frekvence není známa (nemůže být ze známých dat určena)
Infekce a infestace		Mykotické superinfekce			
Poruchy krve a lymfatického systému		Eosinofilie	Leukopenie, Anemie, Neutropenie, Leukocytóza, Trombo- cytopenie, Trombo- cytemie	Hemolytická anemie, Agra- nulocytóza 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					Syndrom

poruchy					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 Abnormální sny Deprese (potenciálně kulminující sebevražednými představami / myšlenkami nebo pokusy o sebevraždu a sebevraždou) (viz bod 4.4) Halucinace	Psychotické reakce (potenciálně kulminující sebevražednými představami / myšlenkami nebo pokusy o sebevraždu a sebevraždou) (viz bod 4.4)	Mánie Hypománie
Poruchy nervového systému*		Bolesti hlavy Závratě 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 (pseudotumor cerebri)	Periferní neuropatie (viz bod 4.4) a polyneuropatie
Poruchy oka*			Poruchy vidění (např. diplopie)	Poruchy barevného vidění	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinnitus, Ztráta sluchu/ poškození sluchu		
Srdeční poruchy**			Tachykardie		Ventrikulární arytmie, torsades de pointes (hlášeno převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT), prodloužení

					QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.9)
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	Průjem vyvolaný antibiotiky včetně pseudomembranózní kolitidy (ve vzácných případech s možnými fatálními následky) (viz bod 4.4.)	Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení transamináz 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	Svalová slabost, tendinitida, Natržení šlachy (zejména Achillovy	

				šlachy), (viz bod 4.4) Exacerbace symptomů myastenien gravis (viz bod 4.4)	
Poruchy ledvin a močových cest		Zhoršení funkce ledvin	Selhání ledvin Hematurie Krystalurie (viz bod 4.4) Tubulointerstiální nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*		Pocit slabosti Horečka	Edém Pocení (hyperhidróza)		
Vícenásobná 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, deprese, únava, poruchy paměti, poruchy spánku 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 incidenci artropatie (artralgie, artritida) 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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.

Opatření

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 - musí se dodržovat dobrá hydratace pacientů. Antacida obsahující vápník a hořčík mohou teoreticky při předávkování snižovat absorpci ciprofloxacinu.

Hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou se eliminuje pouze malé množství ciprofloxacinu (< 10%).

Při předávkování je zapotřebí léčit symptomy. Vzhledem k možnosti prodloužení QT intervalu je třeba provést EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku:

Ciprofloxacin je fluorochinolonové 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.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah:

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. Nепropustnost a/nebo mechanismus rezistence efluxní pumpy účinné látky může mít proměnlivý efekt na citlivost na fluorochinolony, která závisí na fyzichemických 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.

Spektrum antibakteriální aktivity:

Hraniční hodnoty oddělující citlivé kmeny od kmenů s intermediární citlivostí a tyto od rezistentních kmenů:

Doporučení EUCAST

Mikroorganismy	Citlivé	Rezistentní
Enterobakterie	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> a <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Druhově nespecifické hraniční hodnoty*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

¹ *Staphylococcus* spp. – hraniční hodnoty pro ciprofloxacin odpovídající terapii s vysokými dávkami.

* Druhově nespecifické hraniční hodnoty se určovaly zejména na základě údajů PK/PD a nejsou závislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Jsou určeny pouze pro druhy, pro které specifické hraniční hodnoty nebyly určeny a ne pro takové druhy, pro které testy citlivosti nejsou doporučovány. 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

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 pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

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 *
Enterobacter 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 mikroorganizmy
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

V PODSTATĚ REZISTENTNÍ ORGANIZMY

Aerobní grampozitivní mikroorganizmy
Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobní gramnegativní mikroorganizmy
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobní mikroorganizmy
Kromě výše uvedených

Další mikroorganizmy
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

* 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 doporučený postup užití primárně dán citlivostí, zjišťovanou *in vivo*, dále také výsledky experimentů se zvířaty a limitovaným množstvím dat získaných pro lidi. Léčba ciprofloxacinem podávaným v dávkách 500 mg 2x 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 methicilin se obvykle projevuje - korezistenci na fluorochinolony. Míra rezistence na methicilin 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.

Jednorázové dávky 100 - 750 mg se projeví na dávce závislou maximální sérovou koncentrací ($C_{\max}$) mezi 0,56 a 3,7 mg/l. 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 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 (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) a formylciprofloxacin (M 4). Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ta je však nižšího stupně než základní složka. Je známo, že ciprofloxacin je středně silný inhibitor izoenzymů CYP 450 1A2.

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 přípravku ciprofloxacin (% 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 hod. 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.

Pediatrickí pacienti

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 na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu, reprodukční a vývojové 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:

kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, krospovidon, koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 171), magnesium-stearát, mastek,

Potahová vrstva:

potahová soustava Opadry 04H505000 modrá (hypromelosa 2910/15, oxid titaničitý, propylenglykol, mastek, hlinitý lak brilantní modře FCF, žlutý oxid železitý).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 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 a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 10, 50 (5x10), 100 (10x10), 250, 500 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Cipla Europe NV, De Keyserlei 58-60, Box-19, 2018 Antwerpen, Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/1236/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.12.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 2.4.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 11. 2020