

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml infuzní roztok

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku pro infuzi obsahuje ciprofloxacinum 2 mg (ve formě ciprofloxacinu hydrogensulfátu).

100 ml roztoku obsahuje ciprofloxacinum 200 mg.

200 ml roztoku obsahuje ciprofloxacinum 400 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Sodík.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok

pH roztoku: 4,0 až 4,9

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ciprofloxacin Kabi je určen k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1). Před zahájením terapie věnujte zvláštní pozornost dostupným informacím vztahujícím se k rezistenci na ciprofloxacin.

Pozornost musí být věnována oficiálním doporučením týkajících se správného užití antibiotik.

Dospělí

- Infekce dolního dýchacího traktu způsobené gramnegativními bakteriemi - exacerbace chronické obstruktivní pulmonální nemoci. Při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci se má ciprofloxacin používat pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
 - bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy nebo u bronchiektázie
 - pneumonie
- chronický hnisavý zánět středního ucha
- akutní exacerbace chronické sinusitidy, zejména pokud jsou jejich příčinou gramnegativní bakterie
- infekce močového traktu
 - akutní pyelonefritida
 - komplikovaná pyelonefritida
 - bakteriální prostatitida
- infekce pohlavních orgánů
 - epididymoorchitida, včetně případů způsobených citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
 - pánevní zánětlivé onemocnění, včetně případů způsobených citlivou *Neisseria gonorrhoeae*

- infekce gastrointestinálního traktu (např. cestovatelský průjem)
- intraabdominální infekce
- infekce kůže a měkkých tkání způsobené gram-negativními bakteriemi
- maligní otitis externa
- infekce kostí a kloubů
- inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a kurativní léčba)

Ciprofloxacin lze použít k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u kterých existuje podezření na bakteriální infekci.

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 kurativní léčba)

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

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

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Po intravenózní počáteční léčbě může být léčba změněna na perorální léčbu tabletami nebo suspenzí, jestliže to lékař uváží podle klinických indikací. Perorální podání by mělo následovat po intravenózní léčbě co nejdříve, jak je to možné.

V závažných případech, anebo pokud není pacient schopen užívat tablety (např. pacienti na enterální výživě), se doporučuje pokračovat v terapii intravenózním podáním ciprofloxacinu až do doby, kdy je perorální podání možné.

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, 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 (včetně převedení na perorální léčbu tak brzy jak je to možné)
Infekce dolního dýchacího traktu		400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 14 dnů
Infekce horního dýchacího traktu	Akutní exacerbace chronické sinusitidy	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 14 dnů

	Chronický hnisavý zánět středního ucha	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 14 dnů
	Maligní zánět zevního ucha	400 mg 3 x denně	28 dnů až 3 měsíce
Infekce močových cest	Akutní a komplikovaná pyelonefritida	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 21 dnů, může být pokračováno déle než 21 dní ve specifických případech (jako jsou abscesy)
	Bakteriální prostatitida	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	2 až 4 týdny (akutní)
Infekce pohlavních orgánů	Epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění včetně případů způsobených citlivou <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	nejméně 14 dnů
Infekce gastrointestinálního 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	400 mg 2 x denně	1 den
	Průjmová onemocnění způsobená <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	400 mg 2 x denně	5 dnů
	Průjmová onemocnění způsobená <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 x denně	3 dny
	Tyfová horečka	400 mg 2 x denně	7 dnů
	Intraabdominální infekce způsobené gramnegativními bakteriemi	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	5 až 14 dnů
Infekce kůže a měkkých tkání způsobené gram-negativními bakteriemi	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 14 dnů	
Infekce kostí a kloubů	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	max. 3 měsíce	
Pacienti s febrilní neutropenií, u kterých je podezření na bakteriální infekci. Ciprofloxacin se musí podávat současně s vhodnými antibiotiky podle oficiálních doporučení.	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	Léčba musí pokračovat po celou dobu trvání neutropenie	
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a kurativní léčba u osob, které vyžadují parenterální léčbu. Podání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	400 mg 2 x denně	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>	

Pediatrická populace

Indikace	Denní dávka	Celková délka léčby (včetně převedení na perorální léčbu tak brzy jak je to možné)
Bronchopulmonální infekce způsobené bakterií <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientů s cystickou fibrózou	10 mg/kg těl. hm. 3 x denně do max. jednorázové dávky 400 mg	10 až 14 dnů
Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida	6 mg/kg těl. hm. 3 x denně až 10 mg/kg těl. hm. 3 x denně do max. jednorázové dávky 400 mg.	10 až 21 dnů
Inhalace antraxu - postexpoziční kurativní léčba u osob vyžadujících parenterální léčbu. Podání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	10 mg/kg těl. hm. 2 x denně až 15mg/kg těl. hm. 2 x denně do max. jednorázové dávky 400 mg.	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>
Jiné závažné infekce	10 mg/kg těl. hm. 3 x denně do max. jednorázové dávky 400 mg.	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)	Intravenózní dávka (mg)
> 60	< 124	Viz obvyklé dávkování
30 – 60	124 až 168	200 – 400 mg každých 12 hod
< 30	> 169	200 – 400 mg každých 24 hod
Pacienti na hemodialýze	> 169	200 – 400 mg každých 24 hod (Po dialýze)
Pacienti na peritoneální dialýze	> 169	200– 400 mg každých 24 hod

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

Ciprofloxacin Kabi se před podáním musí vizuálně zkontrolovat. Nesmí se použít, pokud je zakalený.

Ciprofloxacin se podává intravenózní infuzí. U dětí je délka infuze 60 minut.

U dospělých pacientů je doba podání 60 minut při 400 mg přípravku Ciprofloxacin Kabi a 30 minut při 200 mg přípravku Ciprofloxacin Kabi. Pomalá infuze do velké žíly minimalizuje pacientovy nepříjemné pocity a redukuje riziko venózního podráždění.

Infuzní roztok lze podávat přímo nebo po smíchání s jinými kompatibilními infuzními roztoky (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y), 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).

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.

Pacienti s myasthenia gravis

Ciprofloxacin se musí používat opatrně u pacientů s myasthenia gravis, protože může dojít k exacerbaci příznaků (viz bod 4.8).

Aneurysma a disekce aorty, regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty po použití fluorochinolonů. U pacientů léčených fluorochinolony byly hlášeny případy aneurysmatu a disekce aorty, někdy komplikované rupturou (včetně fatálních případů), a regurgitace/nedomykavosti některé ze srdečních chlopní (viz bod 4.8).

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

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

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

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

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

Závažné infekce a smíšené infekce způsobené grampozitivními a anaerobními patogeny

Ciprofloxacin není vhodný pro monoterapii závažných infekcí a infekcí, které mohou být způsobeny gram pozitivními nebo anaerobními patogeny. U těchto infekcí musí být ciprofloxacin podáván současně 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

Epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění mohou být způsobeny izoláty *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na flourochinolony. U epididymoorchitidy a zánětlivého onemocnění pánve, v případě, že nemůže být přítomnost *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na fluorochinolony vyloučena, má být empirické podání Ciprofloxacinu zvažováno pouze v kombinaci s jiným vhodným antibiotikem (např. cefalosporinem). V případě, kdy nedojde ke klinickému zlepšení po 3 dnech léčby, je třeba léčbu přehodnotit.

Infekce močového traktu

Rezistence *Escherichia coli* - nejčastějšího patogenu podílejícího se na infekcích močových cest - vůči fluorochinolonom - se v celé Evropské unii liší. Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby vzali v úvahu místní prevalenci rezistence *Escherichia coli* na fluorochinolony.

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 by měl být ciprofloxacin použit v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Inhalace antraxu

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

Poruchy zraku

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

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, dvojité zaslepené studie, v níž byl ciprofloxacin užit u dětí (ciprofloxacin: n = 335, průměrný věk = 6,3 let; 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 by měla být zahájena pouze, až po pečlivém zvážení poměru rizika/zisku, kvůli možným nežádoucím účinkům na klouby a/nebo okolní tkáň (viz bod 4.8).

Broncho-pulmonální infekce u cystické fibrózy

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 by měla být zvažována, až když se nedá použít jiná léčba, zároveň musí být podložena výsledky mikrobiologického vyšetření. Klinické zkoušky zahrnovaly děti a dospívající ve věku 1 - 17 let.

Další specifické závažné infekce

V souladu s úřední směrnici, nebo po pečlivém vyhodnocení přínosu a rizika, je možné ciprofloxacín 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 ciprofloxacínu 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 ciprofloxacínu musí být ukončeno a adekvátní léčba v případě potřeby zahájena.

Tendinitida a ruptura šlach

Ciprofloxacín 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 ciprofloxacín těmto pacientům předepsán za účelem léčby určitých závažných infekcí, zejména pak v případech selhání standardní léčby nebo bakteriální rezistence, pokud mikrobiologické údaje použití ciprofloxacínu potvrzují.

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

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

Fotosenzitivita

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

Křeče

Je známo, že ciprofloxacín, stejně jako další chinolony, spouští záchvaty, nebo snižuje křečový práh. Byly hlášeny případy status epilepticus. Užívání ciprofloxacínu 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).

Psychiatrické reakce

Již po prvním užití ciprofloxacínu se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve vzácných případech mohou deprese nebo psychózy vést, až k sebevražedným úmyslům/myšlenkám vedoucím k pokusu o sebevraždu nebo k dokonané sebevraždě. 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 parestézii, hypestézii, dysestézii nebo slabosti. Pacienti léčení ciprofloxacinem, mají být poučeni, aby před pokračováním léčby informovali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou symptomy neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, necitlivost nebo slabost, aby se tak předešlo vzniku potenciálně ireverzibilního stavu (viz bod 4.8).

Srdeční poruchy

Opatrnost je nutná při užívání fluorochinolonů, včetně Ciprofloxacinu Kabi, 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. hypokalémie, hypomagnezémie)
- onemocnění srdce (např. selhání srdce, infarkt myokardu, bradykardie).

Starší pacienti a ženy mohou být citlivější k lékům prodlužujícím QT interval. Proto je třeba dbát u těchto pacientů zvýšené opatrnosti při používání fluorochinolonů, včetně ciprofloxacinu. (viz bod 4.2 Starší pacienti, bod 4.5, bod 4.8, bod 4.9)

Dysglykemie

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

Gastrointestinální systém

Při výskytu závažného nebo dlouhotrvajícího průjmu během léčby nebo po ukončení léčby (a to i několik týdnů po ukončení léčby) může být vyvolána kolitida způsobená antibiotiky (ohrožující život 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 antiperistaltika kontraindikována.

Ledviny a močové cesty

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

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že ciprofloxacín je převážně vylučován v nezměněné formě ledvinami, je u pacientů s poruchou funkce ledvin potřeba upravit dávkování tak, jak je popsáno v bodě 4.2, aby se zabránilo nárůstu nežádoucích účinků v důsledku nahromadění 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 glukozo-6-fosfát-dehydrogenázy

U pacientů s deficitem glukozo-6-fosfát-dehydrogenázy byla v souvislosti s ciprofloxacinem zaznamenána hemolytická reakce. Proto by těmto pacientům neměl být ciprofloxacín 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 ciprofloxacín, superinfekce se může, ale nemusí, klinicky projevit.

Při dlouhodobé léčbě a léčbě nozokomiálních infekcí a/nebo infekcí způsobených kmeny *Staphylococcus* a *Pseudomonas* hrozí vysoké riziko selekce bakterií rezistentních na ciprofloxacín.

Cytochrom P450

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

Methotrexát

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

Interakce s testy

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

Reakce v místě vpichu

Byly hlášeny lokální intravenózní reakce po intravenózním podání ciprofloxacinu. Tyto reakce jsou častější, jestliže doba infuze je 30 minut nebo méně. Mohou se projevovat jako lokální kožní reakce, které vymizí rychle po ukončení infuze. Další intravenózní podání není kontraindikováno, pokud se reakce neopakují nebo se nezhorší.

Zatížení NaCl

Tento léčivý přípravek obsahuje 347 mg sodíku ve 100 ml infuzního roztoku, což odpovídá 17% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na ciprofloxacin:

Přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval

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

Probenecid

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

Metoklopramid

Metoklopramid urychluje absorpci ciprofloxacinu (perorálního), což má za následek zkrácení času pro dosažení maximální plazmatické koncentrace. Na biologickou dostupnost ciprofloxacinu nebyl účinek pozorován.

Omeprazol

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

Vliv ciprofloxacinu na jiné léčivé přípravky:

Tizanidin

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

Methotrexát

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

Theofylin

Současné podávání ciprofloxacinu a theofylinu může způsobit nežádoucí zvýšení sérové koncentrace theofylinu. To může vést k nežádoucím účinkům vyvolaných theofylinem. Ve vzácných případech mohou být tyto nežádoucí účinky život ohrožující nebo i smrtelné. Při současném podávání těchto dvou léků se musí kontrolovat sérová koncentrace theofylinu a dávky theofylinu musí být případně vhodně sníženy (viz bod 4.4).

Další deriváty xanthinu

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, fenprokumonem nebo fluindionem), ale i krátce po jeho ukončení, často sledovat INR.

Glibenklamid

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

Duloxetin

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

Ropinirol

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

Lidokain

U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno, že současné podávání léčivých přípravků s lidokainem, který je středně silným inhibitorem izoenzymu CY4501A2, a ciprofloxacinu snižuje clearance intravenózně podávaného lidokainu o 22 %. Ačkoli byla léčba lidokainem dobře tolerována, mohou se po současném podání vyskytnout interakce s ciprofloxacinem 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 a je třeba zvážit riziko a možný přínos.

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 CYP4501A2, můžeme při současném podání očekávat podobné účinky (viz "Cytochrom P450" v bodě 4.4).

Zolpidem

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostupné údaje vztahující se k těhotným ženám, kterým byl podáván ciprofloxacin neindikují ani malformace, ani toxický vliv ciprofloxacinu na plod/novorozence. Studie na zvířatech s ohledem na reprodukční toxicitu neprokázaly přímý ani nepřímý škodlivý vliv. 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).

V rámci prevence je proto vhodné, se užívání ciprofloxacinu během těhotenství vyhnout.

Kojení

Ciprofloxacin se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálnímu riziku poškození kloubů proto nemá být kojícími ženami užíván.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v souvislosti s ciprofloxacinem (ADR) jsou nauzea, průjem, zvracení, přechodné zvýšení hladin transamináz, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce/infuze.

ADR vycházející z výsledků klinických studií a post-marketinkového sledování ciprofloxacinu (perorální, intravenózní a následná léčba), seřazené podle kategorií četnosti, jsou uvedeny níže. Analýza četnosti byla provedena společně pro perorální a intravenózní způsob podání 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	Frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a		Mykotické			

infestace		superinfekce			
Poruchy krve a lymfatického systému		Eozinofilie	Leukopenie Anémie Neutropenie Leukocytóza Trombocytopenie Trombocytémie	Hemolytická anémie Agranulocytóza (život ohrožující) Pancytopenie (život ohrožující) Úbytek kostní dřve (život ohrožující)	
Endokrinní poruchy					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce Alergický edém/angioedém	Anafylaktická reakce Anafylaktický šok (život ohrožující) (viz bod 4.4) Reakce podobná sérové nemoci	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie Snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie Hypoglykemie (viz bod 4.4)		Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
Psychiatrické poruchy*		Psychomotorická hyperaktivita/agitace	Zmatenost a dezorientace Pocit 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, včetně hypománie
Poruchy nervového systému*		Bolesti hlavy Závratě Poruchy spánku Poruchy vnímání chuti	Parestezie Dysestezie Hypestezie Třes Záchvaty (včetně status epilepticus, viz bod 4.4) Vertigo	Migréna Poruchy koordinace Poruchy chůze Poruchy čichového nervu Intrakraniální hypertenze a	Periferní neuropatie a polyneuropatie (viz bod 4.4)

				pseudotumor cerebri	
Poruchy oka*			Poruchy vidění (např. diplopie)	Poruchy barevného vidění	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinitus, Ztráta sluchu/poškození sluchu		
Srdeční poruchy**			Tachykardie		Komorová arytmie, torsades de pointes (hlášeny převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu), prodloužení QT intervalu na EKG (viz. bod 4.4. a 4.9)
Cévní poruchy**			Vasodilatace 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 (velmi vzácně s možnými fatálními následky) (viz bod 4.4.)	Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení transamináz Zvýšené hodnoty bilirubinu	Porucha funkce jater Cholestatická 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	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Léková kožní reakce s eozinofilií a systémovými

				ohrožující život) Toxická epidermální nekrolýza (potenciálně ohrožující život)	příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		Muskuloskeletální bolesti (např. bolest končetin, zad, hrudníku) Artralgie	Myalgie Artritida Zvýšení svalového tonu a křeče	Svalová slabost Tendinitida Ruptura šlach (zejména Achillovy šlachy), (viz. bod 4.4) Exacerbace symptomů myastenie gravis (viz. bod 4.4)	
Poruchy ledvin a močových cest		Porucha funkce ledvin	Selhání ledvin Hematurie Krystalurie (viz bod 4.4) Tubulointerstiální nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Reakce v místě injekce a infuze (pouze intravenózním podáním)	Pocit slabosti (astenie) Horečka	Edém Pocení (hyperhidróza)		
Vyšetření		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená amyláza		Zvýšení INR (u pacientů léčených antagonisty vitamínu K).

*V souvislosti s podáváním chinolonů a fluorochinolonů byly v některých případech bez ohledu na preexistující rizikové faktory hlášeny velmi vzácné případy dlouhotrvajících (až měsíce nebo roky), zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků léčiva postihujících několik, někdy vícečetných tříd orgánových systémů a smyslů (včetně účinků, jako jsou tendinitida, ruptura šlachy, artralgie, bolest končetin, poruchy chůze, neuropatie spojené s parestezií, 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).

Následující nežádoucí účinky měly vyšší četnost v podskupinách pacientů, kteří dostávali intravenózní nebo sekvenční (z intravenózního k perorálnímu podání) léčbu:

Časté	Zvracení, přechodné zvýšení transamináz, vyrážka
Méně časté	Trombocytopenie, trombocytémie, zmatenost a dezorientace, halucinace, parestezie, dysestezie, záchvaty, vertigo, porucha vidění, ztráta sluchu, tachykardie, vasodilatace, hypotenze, přechodná porucha funkce jater, cholestatická žloutenka, selhání ledvin, edém

Vzácné	Pancytopenie, úbytek kostní dřeně, anafylaktický šok, psychotické reakce, migréna, porucha čichového nervu, zhoršení sluchu, vaskulitida, pankreatitida, nekróza jater, petechie, ruptura šlach
--------	---

Pediatrická populace

Výše uvedené údaje o výskytu 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

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

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

Léčba

Vedle běžných léčebných opatření, jakými jsou např. výplach žaludku a následné podání aktivního uhlí, se doporučuje sledování funkce ledvin, včetně pH moči případně podle potřeby zvýšit kyselost, aby se zabránilo krystalurii. Antacida obsahující vápník a hořčik mohou teoreticky při předávkování snižovat absorpci ciprofloxacinu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: fluorované chinolonové chemoterapeutikum, 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.

Farmakodynamické účinky:

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

Mechanismus rezistence:

In-vitro rezistence na ciprofloxacin se může vyvinout postupným procesem mutací cílového místa u obou topoizomeráz, topoizomerázy II (DNA gyrázy) a topoizomerázy IV. Výsledný stupeň zkřížené

rezistence mezi ciprofloxacinem a jinými fluorochinolony je proměnlivý. Jednotlivé mutace nemusí mít za následek klinickou rezistenci, ale násobné mutace obvykle za následek klinickou rezistenci na většinu aktivních látek nebo na všechny aktivní látky v rámci skupiny mají.

Nepropustnost a/nebo mechanismus rezistence efluxní pumpy účinné látky může mít proměnlivý efekt na citlivost na fluorochinolony, která závisí na fyzi chemických 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 ciprofloxacín. 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:

Klinické hraniční hodnoty dle EUCAST (verze 7.1, v platnosti od 2017-03-10)

Mikroorganizmy	Citlivé	Rezistentní
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp. ¹	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> ²	S ≤ ,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Hraniční hodnoty nevztahitelné k třídám	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

1 Hraniční hodnoty jsou terapie vysokými dávkami (0,4 g x 3 i.v.).

2 Hraniční hodnoty se vztahují pouze na použití k profylaxi meningokokového onemocnění

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 ciprofloxacín (kmeny *Streptococcus* viz bod 4.4).

DRUHY VĚTŠINOU CITLIVÉ
<u>Aerobní gram-pozitivní mikroorganizmy</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobní gram-negativní mikroorganizmy</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.

<p><i>Moraxella catarrhalis</i>* <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Anaerobní mikroorganizmy</u> <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Další mikroorganizmy</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)</p>
<p>DRUHY, U KTERÝCH SE MŮŽE REZISTENCE VYVINOUT</p>
<p><u>Aerobní gram-pozitivní mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)</p>
<p><u>Aerobní gram-negativní mikroorganizmy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>+ <i>Burkholderia cepacia</i>+* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobní mikroorganizmy</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>V PODSTATĚ REZISTENTNÍ ORGANIZMY</p>
<p><u>Aerobní gram-pozitivní mikroorganizmy</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobní gram-negativní mikroorganizmy</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobní mikroorganizmy</u> <i>S výjimkou, jak je uvedeno výše.</i></p>
<p><u>Další mikroorganizmy</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>: Klinická účinnost byla prokázána pro citlivé izoláty ve schválených klinických indikacích. +: Míra rezistence $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i>; tyto studie ukázaly, že antibiotika podaná brzy po expozici, zabránila vzniku</p>

onemocnění, jestliže léčba vedla ke snížení počtu spor v organismu pod infekční dávkou. U lidí je doporučený postup užití primárně dán citlivostí zjišťovanou *in vitro*, dále také výsledky experimentů se zvířaty a limitovaným množstvím dat získaných pro lidi.

Perorální 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 ko-rezistencí 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 intravenózním podání infuze ciprofloxacinu maximální sérové koncentrace bylo dosaženo na konci infuze. Farmakokinetika ciprofloxacinu byla lineární v dávce do 400 mg intravenózního podání.

Porovnání farmakokinetických parametrů pro dvoudenní a třídenní intravenózní podávání nevykazovalo kumulaci ciprofloxacinu a jeho metabolitů.

60 minutová intravenózní infuze 200 mg ciprofloxacinu nebo perorální podání 250 mg ciprofoxacinu, oboje podáno po 12 hodinách, vykazovalo ekvivalentní plochu pod sérovou křivkou koncentrace (AUC).

60 minutová intravenózní infuze 400 mg ciprofloxacinu každých 12 hodin byla ekvivalentní 500 mg perorální dávce každých 12 hodin s ohledem na AUC.

Při dávce 400 mg aplikované intravenózně déle než 60 minut každých 12 hodin byla naměřena obdobná hodnota C_{max} jako při perorálním podání 750 mg.

60 minutová infuze 400 mg ciprofloxacinu podaná každých 8 hodin je ekvivalentní na AUC po perorálním podání 750 mg 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 těl. hm.. Ciprofloxacin dosahuje vysokých koncentrací v různých tkáních, jako jsou plíce (epiteliální tekutina, alveolární makrofágy, tkáňová biopsie), dutiny a zánětlivé léze (kantarinidiová puchýřová tekutina) a urogenitální trakt (moč, prostata, endometrium), kde celkové koncentrace převyšují dosažené plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Byly identifikovány tyto čtyři metabolity vyskytující se v nízkých koncentracích: desetyleneciprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (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 CYP4501A2.

Eliminace

Ciprofloxacin je převážně v nezměněné podobě vylučován renálně a v menší míře také stolicí.

Vylučování ciprofloxacinu (% dávky)		
	Intravenózní podání	
	Moč	Stolice
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metabolity (M ₁ –M ₄)	9,5	2,6

Renální clearance je mezi 180 – 300 ml/kg/hod a celková tělesná clearance je mezi 480 – 600 ml/kg/hod.

Ciprofloxacin je vylučován jak glomerulární, tak tubulární sekrecí. Závažnější porucha funkce ledvin vede ke zvýšení biologického poločasu ciprofloxacinu až na 12 hodin.

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

Pediatrická populace

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

Ve studii s dětmi nebyly hodnoty C_{max} a AUC závislé na věku (od jednoho roku věku). Nebylo pozorováno významné zvýšení hodnot C_{max} a AUC po více dávkách (10 mg/kg 3krát 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**hod*/l (rozmezí 11,8 – 32,0 mg**hod*/l) a 16,5 mg**hod*/l (rozmezí 11,0 – 23,8 mg**hod*/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 perorální suspenze je v rozsahu 50 až 80 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané z konvenčních studií toxicity jednorázové dávky, toxicity opakované dávky, karcinogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi.

V klinicky relevantních úrovních expozice je ciprofloxacin, podobně jako ostatní chinolony, fototoxický pro zvířata. Údaje o fotomutagenitě/fotokarcinogenitě ukazují, že ciprofloxacin má slabý fotomutagenní nebo fototumorigenní vliv *in-vitro* a v experimentech se zvířaty. Tento vliv byl srovnatelný s ostatními inhibitory gyrázy.

Kloubní snášenlivost

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina sírová
Hydroxid sodný k úpravě pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud nebyla potvrzena kompatibilita s dalšími roztoky/léčivy, musí být infuzní roztok vždy podáván odděleně. Vizualními projevy nekompatibility jsou např. precipitace, zákal a změna zbarvení. Inkompatibilita se objevuje u všech infuzních roztoků/léčiv, které jsou fyzikálně či chemicky nestabilní při daném pH roztoku (např. peniciliny, roztoky s heparinem), zejména v kombinaci s roztoky upravenými na alkalické pH (pH roztoků s ciprofloxacinem: 4,0 - 4,9).

6.3 Doba použitelnosti

Polyolefinové vaky s hliníkovým přebalem (FreeFlex)
24 měsíců

Polyethylenové lahve (KabiPac)
36 měsíců

Z mikrobiologického hlediska se musí přípravek spotřebovat okamžitě. Pokud není spotřebován okamžitě, podmínky uchovávání a upotřebení jsou na odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte v chladničce, chraňte před mrazem.
Uchovávejte infuzní vaky v přebalu až do doby upotřebení, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Před použitím uchovávejte infuzní lahev v kartonu, aby byla chráněna před světlem.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Čirý, flexibilní polyolefinový vak s hliníkovým přebalem (Freeflex vaky) nebo polyethylenové lahve (KabiPac).

Ciprofloxacin Kabi 200mg/100ml infuzní roztok
Velikost balení:

1, 5, 10, 12, 20, 30 nebo 40 vaků
1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 nebo 40 lahví

Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml infuzní roztok
Velikost balení:

1, 5, 10, 12, 20, 30 nebo 40 vaků
1, 5, 10, 12, 20, 30 nebo 40 lahví

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Používejte pouze čiré roztoky v neporušených obalech.

K jednorázovému použití.

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

Spotřebujte okamžitě po otevření vaku/lahve.

Nepřipravujte směs ve skleněných lahvích.

Ciprofloxacin Kabi je kompatibilní s fyziologickým roztokem, s Ringerovým roztokem, s Hartmannovým roztokem, s 5% nebo 10% roztokem glukózy a s 5% roztokem glukózy s 0,225% nebo 0,45% roztokem chloridu sodného. Kompatibilita s těmito roztoky byla vyzkoušena ve zředění 1+1 a 1+4, což odpovídá koncentracím ciprofloxacinu 0,4 až 1 mg/ml. Jestliže kompatibilita není vyzkoušena, infuze se má podávat vždy odděleně (viz také bod 6.2).

Rekonstituovaný roztok se má před podáním zkontrolovat vizuálně, aby neobsahoval částice a nebyl zabarven. Rekonstituovaný roztok je čirý a bezbarvý.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml infuzní roztok: 42/302/06-C

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml infuzní roztok: 42/303/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. 8. 2006 / 24. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2021