

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ciprinol 100 mg/10 ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

10 ml (1 ampule) koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 100 mg ciprofloxacinu ve formě ciprofloxacin-laktátu.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 10 mg ciprofloxacinu ve formě ciprofloxacin-laktátu.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml koncentrátu obsahuje 0,0137 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

*Popis přípravku:*

Čirý, žlutozelený roztok, prakticky bez částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Koncentrát pro infuzní roztok Ciprinol je určen k léčbě níže uvedených infekcí (viz body 4.4 a 5.1). Před zahájením terapie věnujte zvláštní pozornost dostupným informacím vztahujícím se k rezistenci na ciprofloxacin.

*Dospělí*

- Infekce dolních dýchacích cest způsobené gramnegativními bakteriemi:
    - akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy,
- U akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, včetně chronické bronchitidy má být přípravek Ciprinol použit pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
- bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy či u bronchiektázií,
  - pneumonie,
- chronický hnisavý zánět středouší,
  - akutní exacerbace chronické sinusitidy, zvláště pokud jsou způsobeny gramnegativními bakteriemi,
  - akutní pyelonefritida,
  - bakteriální prostatitida,
  - infekce genitálního ústrojí
    - epididymoorchitida, včetně případů způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae* s prokázanou citlivostí,
    - zánětlivé pánevní onemocnění (PID), včetně případů způsobených bakterií *Neisseria gonorrhoeae* s prokázanou citlivostí.
  - infekce gastrointestinálního traktu (např. průjem cestovatelů),

- nitrobršišní infekce,
- infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi,
- maligní externí otitida,
- infekce kostí a kloubů,
- inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a léčba).

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

#### *Děti a dospívající*

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

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

Léčba má být zahájena jen lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou cystické fibrózy a/nebo závažných infekcí u dětí a dospívajících (viz body 4.4 a 5.1).

Je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

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

Úvodní intravenózní léčba může být poté, co lékař zváží klinický stav pacienta, nahrazena perorální léčbou tabletami. K přechodu z intravenózní léčby na perorální by mělo dojít co nejdříve.

Ve vážných případech, nebo když pacient není schopen užívat tablety (např. pacient na enterální výživě), se doporučuje zahájit léčbu s intravenózní formou ciprofloxacínu a přejít na léčbu perorální, až když je to možné.

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

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

#### Dospělí

Indikace		Denní dávka v mg	Celková délka léčby (zahrnující případně i úvodní parenterální léčbu ciprofloxacínem)
Infekce dolních dýchacích cest		400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	7 až 14 dnů
Infekce horních dýchacích cest	Akutní exacerbace chronické sinusitidy	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	7 až 14 dnů
	Chronický hnisavý zánět středouší	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	7 až 14 dnů

	Maligní externí otitida	400 mg 3× denně	28 dnů až 3 měsíce
Infekce močových cest (viz bod 4.4)	Akutní pyelonefritida	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	7 až 21 dnů, v případě zvláštních okolností (např. u abscesů) může být léčba pokračovat i déle než 21 dnů
	Bakteriální prostatitida	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	2 až 4 týdny (akutní)
Infekce pohlavních orgánů	Epididymoorchitida a zánětlivé pánevní onemocnění včetně případů způsobených citlivými kmeny <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	nejméně 14 dnů
Infekce gastrointestinálního traktu a nitrobřišní	Průjem způsobený bakteriálními patogeny, včetně <i>Shigella</i> spp. jiného typu než je <i>Shigella dysenteriae</i> typu I a empirická léčba vážné formy cestovatelského průjmu	400 mg 2× denně	1 den
	Průjem způsobený <i>Shigella dysenteriae</i> typu I	400 mg 2× denně	5 dní
	Průjem způsobený <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2× denně	3 dny
	Tyfová horečka	400 mg 2× denně	7 dnů
	Nitrobřišní infekce způsobené gramnegativními bakteriemi	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	5 až 14 dní
Infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	7 až 14 dní	
Infekce kostí a kloubů	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	max. 3 měsíce	
Bakteriální infekce u pacientů s febrilní neutropenií. Ciprofloxacin se musí podávat souběžně s vhodnými antibiotiky podle oficiálních doporučení.	400 mg 2× denně až 400 mg 3× denně	Léčba musí pokračovat po celou dobu trvání neutropenie	
Plicní antrax – postexpoziční profylaxe a léčebný záměr u osob vyžadujících parenterální léčbu. Podávání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	400 mg 2× denně	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>	

### Pediatrická populace

Indikace	Denní dávka v mg	Celková délka léčby (zahrnující případně úvodní parenterální léčbu)
----------	------------------	---

		<b>ciprofloxacinem)</b>
Bronchopulmonální infekce způsobené bakterií <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacientů s cystickou fibrózou	10 mg/kg tělesné hmotnosti 3× denně, maximálně 400 mg na jednu dávku	10 až 14 dnů
Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida	6 mg/kg tělesné hmotnosti 3× denně až 10 mg/kg tělesné hmotnosti 3× denně, maximálně 400 mg na jednu dávku	10 až 21 dnů
Plicní antrax – postexpoziční profylaxe a léčba u osob vyžadujících parenterální léčbu. Podávání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	10 mg/kg tělesné hmotnosti 2× denně až 15 mg/kg tělesné hmotnosti 2× denně, maximálně 400 mg na jednu dávku	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>
Další závažné infekce	10 mg/kg tělesné hmotnosti 3× denně, maximálně 400 mg na jednu dávku	Závisí na druhu infekce

#### Starší pacienti

Starší pacienti mají dostávat dávku upravenou podle závažnosti infekce a clearance kreatininu.

#### Porucha funkce ledvin a jater

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

<b>Clearance kreatininu [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Sérová hladina kreatininu [μmol/l]</b>	<b>Intravenózní dávka [mg]</b>
> 60	< 124	Viz obvyklé dávkování.
30–60	124–168	200–400 mg každých 12 h
< 30	> 169	200–400 mg každých 24 h
Pacienti na hemodialýze	> 169	200–400 mg každých 24 h (po dialýze)
Pacienti na peritoneální dialýze	> 169	200–400 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

Přípravek Ciprinol má být před použitím vizuálně zkontrolován. Pokud je zakalený, nesmí být používán.

Ciprofloxacín musí být podáván intravenózní infuzí. Koncentrát pro infuzní roztoky má být před použitím naředěn kompatibilním infuzním roztokem (viz bod 6.6). Minimální objem pro podání je 50 ml.

U dětí je délka trvání infuze 60 minut.

U dospělých pacientů je při podání 400 mg přípravku Ciprinol délka infuze 60 minut a při podání 200 mg přípravku Ciprinol je délka infuze 30 minut. Pomalá infuze do velké žíly zmenší pacientovo nepohodlí a sníží riziko venózního podráždění.

Infuzní roztok může být podáván buď samostatně, nebo po smíchání s dalšími kompatibilními infuzními

roztoky (viz bod 6.2).

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

#### *Závažné infekce a smíšené infekce způsobené grampozitivními a anaerobními patogeny*

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

#### *Streptokokové infekce (včetně *Streptococcus pneumoniae*)*

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

#### *Infekce pohlavních orgánů*

Epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění mohou být způsobeny kmeny *Neisseria gonorrhoeae* rezistentními na fluorochinolony.

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

#### *Infekce močového ústrojí*

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

#### *Nitrobřišní infekce*

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

#### *Cestovatelský průjem*

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

#### *Infekce kostí a kloubů*

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

#### *Inhalace antraxu*

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

#### Pediatrická populace

U dětí a dospívajících se použití ciprofloxacinu musí řídit dostupnými oficiálními směrnici. 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 užít u dětí (ciprofloxacin: n=335, průměrný věk=6,3 roky; srovnávací skupina: n=349, průměrný věk 6,2 let; věkový rozsah 1 až 17 let), prokázala výskyt artropatie vztahující se pravděpodobně k léčbě ciprofloxacinem (rozeznané z kloubních znaků a symptomů), ve dni + 42 ze 7,2 % a 4,6 %. Respektive výskyt artropatie ve vztahu k léčivému přípravku zjištěné po 1 roce byl 9,0 % a 5,7 %. Nárůst případů artropatie, které by se mohly vztahovat k léčivu, nebyl v průběhu času mezi skupinami statisticky signifikantní. Léčba má být zahájena pouze až po pečlivém zvážení poměru zisk/riziko, 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 úřední směrnici, nebo po pečlivém vyhodnocení přínosu a rizika, je možné ciprofloxacin použít k léčbě dalších závažných infekcí v případech, kdy není možné použít jiné terapie, nebo když selže konvenční terapie, a pokud mikrobiologické vyšetření potvrdí vhodnost jeho použití.

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

#### *Hypersenzitivita*

Po jednorázové dávce se mohou vyskytnout hypersenzitivní a alergické reakce (viz bod 4.8), včetně anafylaktické a anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Jestliže se takové reakce objeví, podávání ciprofloxacinu musí být ukončeno a je potřeba zahájit adekvátní léčbu.

#### *Dlouhotrvající, zneschopňující a potenciálně ireverzibilní závažné nežádoucí účinky léčiva*

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

#### *Pohybový systém*

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

#### *Tendinitida a ruptura šlachy*

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony; jejich výskyt byl hlášen dokonce až několik měsíců po ukončení léčby (viz bod 4.8). Riziko tendinitidy a ruptury šlachy se zvyšuje u starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů po transplantaci solidních orgánů

a u pacientů léčených souběžně kortikosteroidy. Z toho důvodu je třeba se souběžnému podávání kortikosteroidů vyhnout.

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

#### *Pacienti s onemocněním myasthenia gravis*

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

#### *Aneurysma a disekce aorty a regurgitace/nedomykavost srdečních chlopní*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Fotosenzitivita*

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

#### *Poruchy zraku*

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

#### *Centrální nervový systém*

Je známo, že ciprofloxacin, stejně jako jiné chinolony, spouští záchvaty, nebo snižují křečový práh. Byly hlášeny případy status epilepticus. Požívání 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).

#### *Psychiatrické reakce*

Již po prvním užití ciprofloxacinu se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve velmi vzácných případech mohou deprese nebo psychózy vést až k sebevražedným představám/myšlenkám, které mohou vyvrcholit pokusem o sebevraždu nebo dokonanou sebevraždou. Pokud se objeví deprese, psychotické reakce a myšlenky na sebevraždu nebo sebevražedné jednání, musí se léčba ciprofloxacinem přerušit.

### *Periferní neuropatie*

U pacientů léčených chinolony a fluorochinolony byly hlášeny případy sensorické nebo senzomotorické polyneuropatie, vedoucí k parestézii, 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 používání fluorochinolonů, včetně přípravku Ciprinol, u pacientů se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou např.:

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

Starší pacienti a ženy mohou být více náchylní k prodloužení QT následkem medikace. Proto je zapotřebí opatrnosti, jestliže jsou fluorochinolony, včetně ciprofloxacinu, používány u těchto skupin pacientů (viz body 4.2, 4.5, 4.8 a 4.9).

### *Dysglykemie*

Stejně jako u všech chinolonů byly hlášeny poruchy glykemie zahrnující hypoglykemii a hyperglykemii (viz bod 4.8), obvykle u pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčení 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 dlouho trvajícího průjmu během léčby nebo po ukončení léčby (a to i několik týdnů po ukončení léčby) může indikovat kolitidu, která se vyvinula následkem používání 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 používáním ciprofloxacinu byla hlášena krystalurie (viz bod 4.8). Pacienti léčení ciprofloxacinem musí být dobře hydratováni a je nutné zabránit nadměrné alkalitě jejich moči.

### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Játra a žlučové cesty*

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

### *Deficit glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy*

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

### *Rezistence*

V průběhu nebo po ukončení léčby ciprofloxacinem mohou být izolovány bakterie, které projevují rezistencí na ciprofloxacín, s nebo bez klinicky zjevné superinfekce. Při prodloužené době léčby, při

nozokomiálních infekcích, a to zejména u infekcí způsobených kmeny *Staphylococcus* a *Pseudomonas*, zde může být konkrétní riziko selekce bakterií rezistentních na ciprofloxacin.

#### *Cytochrom P450*

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

#### *Methotrexát*

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

#### *Interakce s testy*

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

#### *Reakce v místě vpichu*

Při intravenózním podání ciprofloxacinu byly hlášeny lokální reakce v místě vpichu infuze. Tyto reakce se vyskytují častěji v případech, kdy je doba trvání infuze 30 minut nebo méně. Mohou se projevit jako lokální kožní reakce, které po ukončení infuze rychle zmizí. Následné intravenózní podání není kontraindikováno, pokud se reakce nenavrtá nebo nezhorší.

#### **Ciprinol obsahuje sodík**

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Vliv jiných přípravků na ciprofloxacin*

##### *Léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval*

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

##### *Probenecid*

Probenecid interferuje s renální sekrecí ciprofloxacinu. Souběžné používání probenecidu a ciprofloxacinu zvyšuje sérové koncentrace ciprofloxacinu.

##### *Metoklopramid*

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

##### *Omeprazol*

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

#### *Vliv ciprofloxacinu na jiné léčivé přípravky*

##### *Tizanidin*

Tizanidin se nesmí podávat souběžně s ciprofloxacinem (viz bod 4.3). V klinické studii se zdravými jedinci došlo ke zvýšení sérové koncentrace tizanidinu (hodnota  $C_{max}$  se zvýšila: 7krát, rozmezí: 4 až 21krát; hodnota AUC se zvýšila: 10krát, rozmezí: 6 až 24krát) při souběžném podávání

s ciprofloxacinem. Zvýšená sérová koncentrace tizanidinu je spojena s umocněným hypotenzním a sedativním účinkem.

#### *Methotrexát*

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

#### *Theofylin*

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

#### *Další deriváty xantinu*

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

#### *Fenytoin*

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

#### *Cyklosporin*

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

#### *Antagonisté vitamínu K*

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

#### *Duloxetin*

V klinických studiích bylo prokázáno, že souběžné použití duloxetinu se silnými inhibitory izoenzymu CYP450 1A2 jako je fluvoxamin, může mít za následek zvýšení AUC a  $C_{max}$  duloxetinu. Ačkoli nejsou dostupná žádná klinická data týkající se možných interakcí s ciprofloxacinem, je možné po souběžném podání očekávat obdobný efekt (viz bod 4.4).

#### *Ropinirol*

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

#### *Lidokain*

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

#### *Klozapin*

Po sedmidenním souběžném užívání 250 mg ciprofloxacinu s klozapinem se zvýšily sérové koncentrace

klozapinu a N-desmethylklozapinu o 29 %, resp. 31 %. Během souběžné léčby klozapinem a ciprofloxacinem, i krátce po jejím ukončení, se doporučuje klinické pozorování a vhodná úprava dávek klozapinu (viz bod 4.4).

#### *Sildenafil*

Po souběžném perorálním podání 50 mg s 500 mg ciprofloxacinu bylo u zdravých dobrovolníků pozorováno přibližně zdvojnásobení  $C_{max}$  a AUC sildenafilu. Proto je zapotřebí opatrnosti, jestliže je předepisován ciprofloxacin souběžně se sildenafilem, je třeba zvážit rizika a přínosy.

#### *Agomelatin*

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

#### *Zolpidem*

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

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

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

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

#### Kojení

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou nauzea a průjem, zvracení, přechodné zvýšení hladin aminotransferáz, vyrážka a reakce v místě injekce a infuze.

Nežádoucí účinky vycházející z klinických studií a postmarketingového sledování ciprofloxacinu (perorální, intravenózní a následná léčba), seřazené podle kategorií frekvence jsou uvedeny níže. Analýza frekvencí byla provedena společně pro perorální a intravenózní formu ciprofloxacinu.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b> ≥ 1/100 až < 1/10	<b>Méně časté</b> ≥ 1/1 000 až < 1/100	<b>Vzácné</b> ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	<b>Velmi vzácné</b> < 1/10 000	<b>Není známo</b> (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Infekce a infestace</b>		Mykotické superinfekce			

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Eozinofilie	Leukopenie Anémie Neutropenie Leukocytóza Trombocytopenie Trombocytémie	Hemolytická anémie Agranulocytóza Pancytopenie (život ohrožující) Deprese kostní dřene (život ohrožující)	
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Alergické reakce Alergický edém / angioedém	Anafylaktická reakce Anafylaktický šok (život ohrožující) (viz bod 4.4) Reakce jako při sérové nemoci	
<b>Endokrinní poruchy</b>					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie Hypoglykemie (viz bod 4.4)		Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)
<b>Psychiatrické poruchy*</b>		Psychomotorická hyperaktivita/neklid	Zmatenost a dezorientace Pocity úzkosti Neobvyklé sny Deprese (potenciálně kulminující sebevražednými představami/myšlenkami nebo pokusy o sebevraždu a dokonanou sebevraždu) (viz bod 4.4) Halucinace	Psychotické reakce (potenciálně kulminující sebevražednými představami/myšlenkami nebo pokusy o sebevraždu a dokonanou sebevraždu) (viz bod 4.4)	Mánie, včetně hypománie
<b>Poruchy nervového systému*</b>		Bolest hlavy Závrať Poruchy spánku Poruchy chuťového vnímání	Parestezie a dysestezie Hypestezie Třes Záchvaty (včetně status epilepticus viz bod 4.4) Vertigo	Migréna Poruchy koordinace Poruchy chůze Poruchy čichového nervu Intrakraniální hypertenze a	Periferní neuropatie, polyneuropatie (viz bod 4.4)

				pseudotumor cerebri	
<b>Poruchy oka*</b>			Poruchy zraku (např. diplopie)	Poruchy barevného vidění	
<b>Poruchy ucha a labyrintu*</b>			Tinnitus Ztráta sluchu/poškození sluchu		
<b>Srdeční poruchy**</b>			Tachykardie		Ventrikulární arytmie, torsade de pointes (hlášeno převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT), prodloužení QT na EKG (viz body 4.4 a 4.9)*
<b>Cévní poruchy**</b>			Vazodilatace Hypotenze Synkopa	Vaskulitida	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Dyspnoe (včetně astmatických stavů)		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea Průjem	Zvracení Gastrointestinální a abdominální bolest Dyspepsie Flatulence	Kolitida v důsledku užívání antibiotik, včetně pseudomembranózní kolitidy (velmi vzácně s možnými fatálními následky) (viz bod 4.4)	Pankreatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Zvýšení aminotransferáz Zvýšené hodnoty bilirubinu	Zhoršení funkce jater Cholestatická žloutenka Hepatitida	Nekróza jater (velmi vzácně postupující v život ohrožující selhání jater) (viz bod 4.4)	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Vyrážka Pruritus Kopřivka	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	Petechie Erythema multiforme Erythema nodosum Stevensův-Johnsonův	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Léková kožní reakce s

				syndrom (potenciálně život ohrožující) Toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující)	eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*</b>		Bolesti kostí a svalů (např. bolest končetin, zad, hrudníku) Artralgie	Myalgie Artritida Zvýšený svalový tonus a křeče	Svalová slabost Tendinitida Ruptura šlachy (zejména Achillovy šlachy) (viz bod 4.4) Exacerbace symptomů myastenie gravis (viz bod 4.4)	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Zhoršení funkce ledvin	Selhání ledvin Hematurie Krystalurie (viz bod 4.4) Tubulointersticiální nefritida		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*</b>	Reakce v místě podání	Astenie Horečka	Edém Pocení (hyperhidróza)		
<b>Vyšetření</b>		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšení amylázy		Zvýšení INR (u pacientů léčených antagonisty vitamínu K)

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

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

Níže uvedené nežádoucí účinky se častěji vyskytovaly u podskupiny pacientů, kteří podstoupili intravenózní léčbu nebo sekvenční léčbu (z intravenózní léčby přešli na perorální léčbu):

<b>Časté</b>	zvracení, přechodné zvýšení hladin aminotransferáz, vyrážka
<b>Méně</b>	trombocytopenie, trombocytémie, zmatenost a dezorientace, halucinace, parestezie a

<b>časté</b>	dysestezie, záchvaty, vertigo, porucha zraku, ztráta sluchu, tachykardie, vazodilatace, hypotenze, přechodné zhoršení funkce jater, cholestatická žloutenka, selhání ledvin, edém
<b>Vzácné</b>	pancytopenie, deprese kostní dřene, anafylaktický šok, psychotické reakce, migréna, porucha čichového nervu, zhoršení sluchu, vaskulitida, pankreatitida, nekróza jater, petechie, ruptura šlachy

#### Pediatrická populace

Výše uvedené údaje o výskytu arthropatie (artralgie, artritida) byly získány v rámci studií prováděných na dospělých. U dětí je výskyt arthropatie 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](http://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.

#### Léčba

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

Doporučuje se sledování funkce ledvin, včetně pH moči a případně podle potřeby zvýšit kyselost, aby se zabránilo krystalurii. Pacienti mají být dobře hydratováni.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Fluorochinolony, ATC kód: J01MA02.

#### *Mechanismus účinku:*

Ciprofloxacin je 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.

#### *Vztah FK/FD:*

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

#### *Mechanismus rezistence:*

*In vitro* rezistence na ciprofloxacin se může vyvinout postupným procesem mutací cílového místa

u obou topoizomeráz, topoizomerázy II (DNA gyrázy) a topoizomerázy IV. Výsledný stupeň zkřížené rezistence mezi ciprofloxacinem a jinými fluorochinolony je proměnlivý. Jednotlivé mutace nemusí mít za následek klinickou rezistenci, ale násobné mutace obvykle za následek klinickou rezistenci na mnoho aktivních látek nebo na všechny aktivní látky v rámci skupiny mají.

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

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) ciprofloxacinu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

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

Zařazení příslušných druhů podle citlivosti na ciprofloxacin (*Streptococcus* spp. viz bod 4.4).

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

<i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Klebsiella 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> *
<b>Anaerobní mikroorganismy</b> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>INHERENTNÍ REZISTENTNÍ ORGANIZMY</b>
<b>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</b> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</b> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobní mikroorganismy</b> Kromě výše uvedených
<b>Další mikroorganismy</b> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* 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 onemocnění, jestliže léčba vedla ke snížení počtu spor v organismu pod infekční dávkou. U lidí je doporučené použití primárně dáno citlivostí, zjišťovanou <i>in vitro</i> , a také experimentálními daty získanými u zvířat a v limitovaném množství u lidí. Léčba ciprofloxacinem podávaným v dávkách 500 mg 2× denně po dobu 2 měsíců je u lidí považována jako dostatečná ochrana před infekcí vyvolanou antraxem. Ošetřujícím lékařům je doporučeno seznámit se s národními a/nebo mezinárodními konvenčními dokumenty, které se vztahují k léčbě infekce antraxu. (2): <i>S. aureus</i> rezistentní na meticilin se obvykle projevuje korezistencí na fluorochinolony. Míra rezistence na meticilin je mezi všemi druhy stafylokoků přibližně 20 až 50 %; ve zvýšené míře je pozorována zejména v nemocničním prostředí.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po intravenózní infuzi ciprofloxacinu bylo dosaženo průměrné maximální sérové koncentrace na konci infuze. Farmakokinetické vlastnosti ciprofloxacinu jsou přímo úměrné intravenózně podávané dávce až do dávky 400 mg.

Porovnání farmakokinetických parametrů režimů intravenózního podávání dvakrát a třikrát denně neukázalo žádný důkaz o lékové akumulaci ciprofloxacinu a jeho metabolitů.

Šedesátiminutová intravenózní infuze 200 mg ciprofloxacinu nebo perorální podání 250 mg

ciprofloxacinu, vždy každých 12 hodin, vytvořilo stejnou plochu pod křivkou času a sérové koncentrace (AUC).

Šedesátiminutová intravenózní infuze 400 mg ciprofloxacinu podávaná každých 12 hodin byla, co se týče hodnot AUC, bioekvivalentní perorální dávce o velikosti 500 mg podávaných každých 12 hodin.

Intravenózní dávka 400 mg podávaná po dobu 60 minut každých 12 hodin měla za následek hodnotu  $C_{\max}$  podobnou, jako u perorální dávky 750 mg.

Šedesátiminutová infuze 400 mg ciprofloxacinu, podávaná každých 8 hodin je, co se týče AUC, ekvivalentní podávání perorální dávky 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 tělesné hmotnosti. Ciprofloxacin dosahuje vysokých koncentrací v různých tkáních, jako jsou plíce (epiteliální tekutina, alveolární makrofágy, tkáňová biopsie), dutiny, zánětlivé léze (kantaridinová puchýřová tekutina) a urogenitální trakt (moč, prostata, endometrium), kde celkové koncentrace převyšují dosažené plazmatické koncentrace.

#### *Biotransformace*

Byly identifikovány tyto čtyři metabolity vyskytující se v nízkých koncentracích: desetyleneciprofloxacin ( $M_1$ ), sulfociprofloxacin ( $M_2$ ), oxociprofloxacin ( $M_3$ ) a formylciprofloxacin ( $M_4$ ). Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ale nižšího stupně než základní složka.

Je známo, že ciprofloxacin je středně silný inhibitor izoenzymů CYP 450 1A2.

#### *Eliminace*

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

Vylučování ciprofloxacinu (% z dávky)		
	Perorální 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/h a celková clearance je mezi 480-600 ml/kg/h. Ciprofloxacin podléhá jak glomerulární filtraci, tak tubulární sekreci. Těžká porucha funkce ledvin vede ke zvýšení poločasu ciprofloxacinu až na 12 hod.

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

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientů jsou omezené.

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

U 10 dětí 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 šedesátiminutové intravenózní infuzi v dávce 10 mg/kg; odlišná hodnota 7,2 mg/l (rozmezí 4,7–11,8 mg/l) byla zjištěna u dětí ve věku 1 až 5 let. Hodnoty AUC byly 17,4 mg\*h/l (rozmezí 11,8–32 mg\*h/l) a 16,5 mg\*h/l (rozmezí 11,0–23,8 mg\*h/l) v příslušných věkových skupinách.

Tyto hodnoty jsou v rozsahu hodnot hlášených u dospělých dostávajících terapeutické dávky. Na základě farmakokinetické analýzy populace pediatrických pacientů s různými infekcemi je předem

stanovený průměrný poločas přibližně 4–5 hodin a biologická dostupnost suspenze je v rozsahu 50 až 80 %.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity jednorázové dávky, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

Kloubní snášenlivost:

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina mléčná, dihydrát dinatrium-edetátu, roztok kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l, 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/léčivými, musí být infuzní roztok vždy podáván odděleně. Vizuálními projevy inkompatibility 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 pro alkalické pH (pH roztoků s ciprofloxacinem: 3,9–4,5).

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Ampule z bezbarvého skla, tvarovaná fólie, krabička  
Velikost balení: 5 ampulí o objemu 10 ml

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Koncentrát pro infuzní roztok se má před použitím ředit kompatibilním infuzním roztokem. Nejmenší objem pro podání je 50 ml.

Roztok přípravku Ciprinol pro intravenózní infuzi je kompatibilní s fyziologickým roztokem chloridu sodného, Ringerovým roztokem, Hartmannovým roztokem (Ringer-laktát), 5% nebo 10% roztokem glukosy, 10% roztokem fruktosy a 5% roztokem glukosy s 0,225% roztokem NaCl nebo 0,45% roztokem NaCl.

Roztok pro intravenózní infuzi se má připravovat bezprostředně před podáním.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

42/054/91-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 10. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 2. 2025