

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 2 mg ciprofloxacinu.

100 ml infuzního roztoku obsahuje 200 mg ciprofloxacinu.

200 ml infuzního roztoku obsahuje 400 mg ciprofloxacinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 3,724 mg (0,162 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, téměř bezbarvý až mírně nažloutlý roztok bez cizorodých částic.

Hodnota pH infuzního roztoku je v rozmezí 3,9 až 4,5.

Osmolalita roztoku je v rozmezí 270 – 320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml infuzní roztok je určen k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1).

Dospělí

- Infekce dolních cest dýchacích způsobené gramnegativními bakteriemi:
- exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci.
Při exacerbaci chronické obstrukční plicní nemoci se má Ciprofloxacin VIOSER 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
- Akutní pyelonefritida
- Komplikované infekce močových cest
- Bakteriální prostatitida
- Nekomplikovaná akutní cystitida
- Ciprofloxacin VIOSER se má používat pouze v případě, kdy použití jiných antibakteriálních látek, které jsou obecně doporučovány pro léčbu těchto infekcí, není vhodné.
- Infekce pohlavního ústrojí
- epididymoorchitida, včetně případů způsobených citlivou *Neisseria gonorrhoeae*

- gonokoková uretritida a cervicitida způsobená citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
- hluboký pánevní zánět, včetně případů způsobených citlivou *Neisseria gonorrhoeae*
- Infekce gastrointestinálního traktu (např. cestovatelský průjem)
- Intraabdominální infekce
- Infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi
- Maligní zánět zevního ucha
- 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).

Před zahájením léčby je potřeba věnovat zvláštní pozornost dostupným informacím ohledně rezistence na ciprofloxacin.

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(ů) 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 považuje za klinicky indikované. 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. hlubokého pánevního zánětu, 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, jakmile je to možné)

Infekce dolních cest dýchacích		400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 14 dnů
Infekce horních cest dýchacích	Akutní exacerbace chronické sinusitidy	400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	7 až 14 dnů
Infekce ucha	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	Komplikované infekce močových cest a akutní 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)
	Nekomplikovaná cystitida	200 mg 2 x denně až 400 mg 2 x denně	3 dny
		u premenopauzálních žen může být použita jednorázová dávka 400 mg	
	Gonokoková uretritida a cervicitida způsobená citlivou <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg jako jednorázová dávka	1 den (jedna dávka)
Bakteriální prostatitida		400 mg 2 x denně až 400 mg 3 x denně	2 až 4 týdny (akutní)
Infekce pohlavního ústrojí	Epididymoorchitida a hluboký pánevní zánět	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 závažného 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
	Břišní tyfus	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		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 v mg	Celková délka léčby (včetně převedení na perorální léčbu, jakmile je to možné)
Cystická fibróza	10 mg/kg tělesné hmotnosti 3 x denně do maximální jednotlivé dávky 400 mg	10 až 14 dnů
Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida	6 mg/kg tělesné hmotnosti 3 x denně až 10 mg/kg tělesné hmotnosti 3 x denně do maximální jednotlivé 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 tělesné hmotnosti 2 x denně až 15mg/kg tělesné hmotnosti 2 x denně do maximální jednotlivé dávky 400 mg.	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>
Jiné závažné infekce	10 mg/kg tělesné hmotnosti 3 x denně do maximální jednotlivé dávky 400 mg.	V závislosti na druhu infekce

Starší pacienti

Starší pacienti mají dostávat dávku zvolenou na základě závažnosti infekce a clearance kreatininu.

Porucha funkce ledvin a jater

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

Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)	Sérová hladina kreatininu (μmol/l)	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 zkoumáno.

Způsob podání

Přípravek Ciprofloxacin VIOSER 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 dávce 400 mg přípravku Ciprofloxacin VIOSER a 30 minut při dávce 200 mg přípravku Ciprofloxacin VIOSER. Pomalá infuze do velké žíly minimalizuje pacientovy nepříjemné pocity a snižuje 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, jiné 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, invalidizující 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), invalidizujících a potenciálně ireverzibilních závažných nežádoucích účinků postihujících různé, někdy vícečetné tělesné systémy (muskuloskeletální, nervový, psychický 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.

Závažné infekce a smíšené infekce s grampozitivními a anaerobními patogeny

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

Streptokokové infekce (včetně *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin se pro léčbu streptokokových infekcí nedoporučuje vzhledem k nedostatečné účinnosti.

Infekce pohlavního ústrojí

Epididymoorchitida a hluboký pánevní zánět mohou být způsobeny izoláty *Neisseria gonorrhoeae* rezistentními na flourochinolony.

U epididymoorchitidy a hlubokého pánevního zánětu, v případě, že nemůže být přítomnost *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na ciprofloxacin vyloučena, má být empirické podání ciprofloxacinu zvažováno pouze v kombinaci s jiným vhodným antibakteriálním léčivem (např. cefalosporinem). V případě, kdy nedojde ke klinickému zlepšení po 3 dnech léčby, je třeba léčbu přehodnotit.

Komplikované infekce močových cest

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

Komplikované infekce močových cest a akutní pyelonefritida

Léčba infekce močových cest ciprofloxacinem má být zvažována, až když se nedá použít jiná léčba, zároveň musí být podložena výsledky mikrobiologického vyšetření. Klinická hodnocení zahrnovala děti a dospívající ve věku 1 - 17 let.

Intraabdominální infekce

Je dostupné omezené množství údajů vztahujících se k účinnosti ciprofloxacinu při léčbě pooperačních intraabdominálních infekcí.

Cestovatelský průjem

Při volbě ciprofloxacinu se musí vzít v úvahu informace vztahující se k rezistenci relevantních patogenů na ciprofloxacin v navštíveném státě.

Infekce kostí a kloubů

Na základě mikrobiologických testů se má ciprofloxacin použít v kombinaci s dalšími vhodnými antibakteriálními léčivy.

Inhalace antraxu

Použití u člověka je podloženo údaji o citlivosti zjišťovanými *in-vitro*, experimentálními údaji získanými ze studií na zvířatech a omezenými údaji o použití u člověka. Lékař určující léčbu se má řídit národními a/nebo mezinárodními konzensuálními doporučeními pro léčbu infekce způsobené antraxem.

Pediatrická populace

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

Prokázalo se, že ciprofloxacin způsobuje artropatie nosných kloubů juvenilních zvířat. Bezpečnostní data získaná z randomizované, dvojité zaslepené studie, v níž byl ciprofloxacin použit 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 klinických známek a symptomů souvisejících s klouby), ve dni + 42 u 7,2 %, resp. 4,6 %. Incidence artropatie ve vztahu k léčivu zjištěné po 1 roce byly 9,0 %, resp. 5,7 %. Nárůst případů artropatie, která by se mohla vztahovat k užívání léku, nebyl v průběhu času mezi skupinami statisticky signifikantní. Léčba má být zahájena pouze až po pečlivém zvážení poměru přínosu/rizika, kvůli možným nežádoucím účinkům na klouby a/nebo okolní tkáň (viz bod 4.8).

Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy

Klinické studie zahrnovaly děti a dospívající ve věku 5 - 17 let. S léčbou dětí ve věkovém rozmezí 1 až 5 let jsou zkušenosti mnohem omezenější.

Další specifické závažné infekce

V souladu s oficiálními doporučeními nebo po pečlivém vyhodnocení přínosu a rizika je možné ciprofloxacin použít k léčbě dalších závažných infekcí v případech, kdy není možné použít jiné terapie, nebo když selže konvenční terapie, a pokud mikrobiologické vyšetření potvrdí vhodnost jeho použití. Použití ciprofloxacinu pro léčbu jiných specifických závažných infekcí, než je uvedeno výše, nebylo v klinických studiích hodnoceno a klinické zkušenosti jsou omezené. Proto je potřeba při léčbě těchto pacientů postupovat obezřetně.

Hypersenzitivita

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

Tendinitida a ruptura šlach

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 však 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 odůvodňují.

Tendinitida a ruptura šlachy (zejména, ale nejen Achillovy šlachy), někdy bilaterální, se mohou objevit již do 48 hodin od zahájení léčby chinolony a fluorochinolony a 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 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.

Pacienti s myasthenia gravis

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

Aneurysma a disekce aorty

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty po použití fluorochinolonů, zejména u starších pacientů.

Fluorochinolony se proto mají používat pouze po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a po zvážení dalších možností léčby u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze nebo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi k aneurysmatu a disekci aorty (např. Marfanův syndrom nebo vaskulární Ehlersův-Danlosův syndrom, Takayasuova arteriitida, obrovskobuněčná arteriitida, Behcetův syndrom, hypertenze, zjištěná ateroskleróza).

Pacienty je potřeba poučit, aby v případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad neprodleně vyhledali lékařskou pomoc na pohotovostním oddělení nemocnice.

Poruchy zraku

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

Fotosenzitivita

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

Záchvaty křečí

Je známo, že ciprofloxacín, stejně jako další chinolony, spouští záchvaty nebo snižuje křečový práh. Byly hlášeny případy status epilepticus. Ciprofloxacín se musí používat s opatrností u pacientů s onemocněními CNS, kteří mohou být náchylní k záchvatům. Jestliže se vyskytnou záchvaty, musí se léčba ciprofloxacínem přerušit (viz bod 4.8).

Periferní neuropatie

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

Psychiatrické reakce

Již po prvním podání 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 ciprofloxacínem přerušit.

Srdeční poruchy

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

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

Starší pacienti a ženy mohou být citlivější k lékům prodlužujícím QTc interval. Proto je třeba dbát u těchto pacientů zvýšené opatrnosti při používání fluorochinolonů, včetně ciprofloxacínu (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 hypoglykemii i hyperglykemii (viz bod 4.8), obvykle u pacientů s diabetem mellitem, kteří jsou souběžně léčeni perorálním hypoglykemikem (např. glibenklamidem) nebo inzulinem. Byly hlášeny případy hypoglykemického kómatu. U pacientů s diabetem mellitem se doporučuje pečlivé sledování glykemie.

Gastrointestinální systém

Výskyt závažného a dlouhotrvajícího průjmu během léčby nebo po ukončení léčby (a to i několik týdnů po ukončení léčby) může ukazovat na kolitidu způsobenou antibiotiky (ohrožující život s možnými fatálními následky) vyžadující okamžitou léčbu (viz bod 4.8). V takových případech se musí léčba ciprofloxacínem okamžitě přerušit a musí se zahájit vhodná léčba. V této situaci jsou antiperistaltika kontraindikována.

Ledviny a močové cesty

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

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že ciprofloxacín je ve velké míře 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 kumulace ciprofloxacínu.

Játra a žlučové cesty

V souvislosti s užíváním ciprofloxacínu 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 byly v souvislosti s ciprofloxacinem zaznamenány hemolytické reakce. Podávání ciprofloxacinu těmto pacientům je potřeba se vyhnout, 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 rezistenci na ciprofloxacín, superinfekce se může, ale nemusí, klinicky projevovat.

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

Ciprofloxacín inhibuje CYP1A2, a proto může způsobit zvýšenou sérovou koncentraci současně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem (např. theofylinu, klopazinu, olanzapinu, ropinirolu, tizanidinu, duloxetinu, agomelatinu). Pacienty užívající tyto látky současně s ciprofloxacinem je nutno pečlivě sledovat pro 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 falešně negativní výsledky bakteriologického testu vzorků od pacientů, kteří současně užívají ciprofloxacín.

Reakce v místě vpichu

Byly hlášeny lokální reakce v místě intravenózního vpichu 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 sodíkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,724 mg sodíku v 1 ml.

Přípravek Ciprofloxacín VIOSER 2 mg/ml infuzní roztok (lahvička o obsahu 100 ml)

Tento léčivý přípravek obsahuje 372,4 mg sodíku ve 100 ml infuzního roztoku, což odpovídá 19 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Přípravek Ciprofloxacín VIOSER 2 mg/ml infuzní roztok (lahvička o obsahu 200 ml)

Tento léčivý přípravek obsahuje 744,8 mg sodíku ve 200 ml infuzního roztoku, což odpovídá 37 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku odpovídá 112 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO.

Přípravek Ciprofloxacín VIOSER 2 mg/ml infuzní roztok je považován za léčivý přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba vzít v úvahu zejména u osob na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na ciprofloxacín:

Přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval

Ciprofloxacin, stejně jako jiné fluorochinolony, se má používat 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 zvyšuje sérové koncentrace 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: 7násobně, rozmezí: 4 až 21násobně; hodnota AUC se zvýšila: 10násobně, rozmezí: 6 až 24násobně) při současném podávání s ciprofloxacinem. Zvýšená sérová koncentrace tizanidinu je spojena s umocněným hypotenzním a sedativním efektem.

Methotrexát

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

Theofylin

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

Další deriváty xanthinu

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

Fenytoin

Současné podávání 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 těchto 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.

Duloxetin

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

Ropinirol

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

Lidokain

U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno, že současné podávání léčivých přípravků s lidokainem a ciprofloxacinu, který je středně silným inhibitorem izoenzymu CY450 1A2, 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 sildenafilu 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 rizika a možné 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, lze 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 se proto nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostupné údaje vztahující se k těhotným ženám, kterým byl podáván ciprofloxacin, nenasvědčují malformacím či toxickému vlivu ciprofloxacinu na plod/novorozence. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky. 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).

Podávání ciprofloxacinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Ciprofloxacin se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k potenciálnímu riziku poškození kloubů nemají kojící ženy ciprofloxacin používat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu ciprofloxacinu na mužskou a ženskou fertilitu. Studie fertility provedené na zvířatech neprokázaly žádné narušení fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ciprofloxacin VIOSER 2 mg/ml infuzní roztok má mírný vliv 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 hlášenými nežádoucími účinky jsou nauzea, průjem, zvracení, přechodné zvýšení hladin aminotransferáz, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce a infuze.

Nežádoucí účinky vycházející z výsledků klinických studií a postmarketingového sledování ciprofloxacinu (perorální, intravenózní a sekvenční léčba), seřazené podle kategorií frekvence, jsou uvedeny níže. Hodnocení frekvence zohledňuje údaje pro oba způsoby podání ciprofloxacinu: perorální i intravenózní.

Třída 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 infestace		Mykotické superinfekce			
Poruchy krve a lymfatického systému		Eozinofilie	Leukopenie Anémie Neutropenie Leukocytóza Trombocytopenie Trombocytémie	Hemolytická anémie Agranulocytóza Pancytopenie (život ohrožující) Útlum kostní dřeně (život ohrožující)	
Poruchy imunitního systému			Alergická reakce Alergický edém/angioedém	Anafylaktická reakce Anafylaktický šok (život ohrožující) (viz bod 4.4) Reakce podobná sérové nemoci	
Endokrinní poruchy					Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie Hypoglykemie (viz bod 4.4)		Hypoglykemické kóma (viz bod 4.4)

Psychiatrické poruchy*		Psychomotorická hyperaktivita /agitovanost	Zmatenost a dezorientace Úzkostná reakce 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*		Bolest hlavy Závrať 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 pseudotumor cerebri	Periferní neuropatie a polyneuropatie (viz bod 4.4)
Poruchy oka*			Poruchy vidění (např. diplopie)	Poruchy barevného vidění	
Poruchy ucha a labyrintu*			Tinitus, Ztráta sluchu/poškození sluchu		
Srdeční poruchy			Tachykardie		Komorová arytmie, torsades de pointes (hlášeny převážně u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu), prodloužení QT intervalu na EKG (viz. body 4.4. a 4.9)
Cévní poruchy			Vazodilatace Hypotenze Synkopa	Vaskulitida	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe (včetně astmatických stavů)		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Gastro-intestinální 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 amino-transferáz 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 život ohrožující) Toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující)	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková kožní reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*		Muskulo-skeletální bolest (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 myastenia gravis (viz. bod 4.4)	
Poruchy ledvin a močových cest		Porucha funkce ledvin	Selhání ledvin Hematurie Krystalurie (viz bod 4.4) Tubulointersti-ciální nefritida		

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Reakce v místě injekce a infuze (pouze pro intravenózní podání)	Pocit slabosti (astenie) Horečka	Edém Pocení (hyperhidróza)		
Vyšetření		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Zvýšená amyláza		Zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (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), invalidizujících 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, poruchy sluchu, zraku, chuti a čichu) (viz bod 4.4).

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

Časté	Zvracení, přechodné zvýšení aminotransferáz, vyrážka
Méně časté	Trombocytopenie, trombocytémie, zmatenost a dezorientace, halucinace, parestezie, dysestezie, záchvaty, vertigo, porucha vidění, ztráta sluchu, tachykardie, vazodilatace, hypotenze, přechodná porucha funkce jater, cholestatická žloutenka, selhání ledvin, edém
Vzácné	Pancytopenie, útlum 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 s frekvencí výskytu „časté“ (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Příznaky předávkování zahrnují závrať, třes, bolest hlavy, únavu, záchvaty, halucinace, zmatenost, abdominální diskomfort, poruchu funkce ledvin a jater a rovněž krystalurii a hematurii. Byla hlášena reverzibilní renální toxicita.

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

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

V případě předávkování se má zahájit symptomatická léčba. Z důvodu možného prodloužení QT intervalu se má monitorovat EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, fluorochinolony, ATC kód: J01MA02.

Mechanismus účinku:

Jakožto fluorochinolové antibiotikum ciprofloxacin působí inhibičně na oba bakteriální enzymy, topoizomerázu II (DNA-gyrázu) a topoizomerázu IV, které jsou potřebné pro replikaci, transkripci, opravu a rekombinaci bakteriální DNA.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy:

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. 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 daný existencí efluxní pumpy léčivé látky může mít proměnlivý efekt na citlivost na fluorochinolony, která závisí na fyziologických vlastnostech různých léčivých látek v rámci skupiny a afinitě transportních systémů pro danou léčivou látku. Všechny *in-vitro* mechanismy rezistence jsou běžně pozorovány v klinických izolátech. Mechanismy rezistence, které inaktivují další antibiotika, například permeační bariéry (běžné u *Pseudomonas aeruginosa*) a efluxní mechanismus, mohou ovlivnit citlivost na ciprofloxacin.

Byla zaznamenána rezistence zprostředkovaná plazmidem kódovaná pomocí genů qnr.

Spektrum antibakteriální aktivity:

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

Hraniční hodnoty testování citlivosti

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

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

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

DRUHY VĚTŠINOU CITLIVÉ
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
DRUHY, U KTERÝCH MŮŽE BÝT PROBLÉMEM ZÍSKANÁ REZISTENCE
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *

<i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
V PODSTATĚ REZISTENTNÍ ORGANISMY
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> S výjimkou, jak je uvedeno výše.
<u>Další mikroorganismy</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* Klinická účinnost byla prokázána pro citlivé izoláty ve schválených klinických indikacích.</p> <p>+ Míra rezistence $\geq 50\%$ v jedné nebo více zemích EU</p> <p>(\$): Přirozená střední citlivost, neexistuje-li získaný mechanismus rezistence.</p> <p>(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 člověka je doporučený postup použití primárně dán citlivostí zjišťovanou <i>in vitro</i>, dále také výsledky experimentů se zvířaty a limitovaným množstvím dat získaných pro člověka. Perorální léčba ciprofloxacinem podávaným v dávkách 500 mg 2x denně po dobu 2 měsíců je u člověka považována jako dostatečná ochrana před infekcí vyvolanou antraxem. Ošetřující lékař se má seznámit se s národními a/nebo mezinárodními doporučeními, které se vztahují k léčbě infekce antraxem.</p> <p>(2): <i>S. aureus</i> rezistentní na meticilin velmi často vykazuje souběžnou rezistenci na fluorochinolony. Míra rezistence na meticilin je mezi všemi druhy stafylokoků přibližně 20 až 50 % a ve zvýšené míře je obvykle pozorována v izolátech z nemocničního prostředí.</p>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Porovnání farmakokinetických parametrů pro intravenózní podávání dvakrát denně a třikrát denně nevykazovalo žádné důkazy kumulace ciprofloxacinu a jeho metabolitů.

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

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

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

60minutová infuze 400 mg ciprofloxacinu podaná každých 8 hodin je ekvivalentní perorální dávce 750 mg podávaných každých 12 hodin s ohledem na AUC.

Distribuce

Vazba ciprofloxacinu na plazmatické bílkoviny je nízká (20 – 30 %). Ciprofloxacin je přítomen v plazmě převážně ve své neionizované formě a má rozsáhlý distribuční objem v ustáleném 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 čtyři metabolity vyskytující se v nízkých koncentracích: desetyleneciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) a formylciprofloxacin (M 4). Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ta je však nižšího stupně než u mateřské látky.

Je známo, že ciprofloxacin je středně silný inhibitor izoenzymů CYP450 1A2.

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 filtrací, tak tubulární sekrecí. Těžká porucha funkce ledvin vede ke zvýšení biologického poločasu ciprofloxacinu až na 12 hodin.

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientů jsou omezené.

Ve studii u dětí 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 v porovnání s hodnotou 7,2 mg/l (rozmezí 4,7 – 11,8 mg/l), která byla zjištěna u dětí ve věku 1 až 5 let.

Hodnoty AUC v příslušných věkových skupinách byly 17,4 mg*hod/l (rozmezí 11,8 – 32,0 mg*hod/l), resp. 16,5 mg*hod/l (rozmezí 11,0 – 23,8 mg*hod/l).

Tyto hodnoty jsou v rozsahu hodnot hlášených u dospělých dostávajících terapeutické dávky. Na základě farmakokinetické analýzy populace pediatrických pacientů s různými infekcemi je odhadovaný průměrný poločas u dětí 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, hodnocení karcinogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neukazují na 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 účinek *in-vitro* a v experimentech se zvířaty. Tento účinek byl srovnatelný s ostatními inhibitory gyrázy.

Kloubní snášenlivost

Stejně jako jiné inhibitory gyráz, ciprofloxacin způsobuje poškození velkých nosných kloubů u nedospělých zvířat. Stupeň poškození chrupavky závisí na věku, druhu a dávce; poškození může být omezeno snížením zatížení kloubů. Ve studiích u dospělých zvířat (potkani, psi) nebylo poškození chrupavek zjištěno. Ve studii, provedené na mladých psech (rasy bígl) 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 S
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Chlorid sodný
Zředěná kyselina chlorovodíková (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 infuzními roztoky/léčivými, musí se infuzní roztok vždy podávat 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 na alkalické pH (pH roztoků s ciprofloxacinem: 3,9 - 4,5).

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření a naředění

Tento léčivý přípravek se musí použít okamžitě po prvním otevření a naředění.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ciprofloxacin VIOSER je dodáván v průhledných LDPE (polyethylen s nízkou hustotou) lahvičkách, obsahujících 100 ml nebo 200 ml infuzního roztoku. K lahvičce je připojeno LDPE víčko s dvojitým připojovacím portem.

Velikost balení: krabička s 10 lahvičkami obsahujícími 100 ml nebo 200 ml infuzního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Infuzní roztok ciprofloxacinu je kompatibilní s Ringerovým roztokem, Ringerovým roztokem s laktátem a s 5% nebo 10% roztokem glukózy. Po smísení infuzního roztoku ciprofloxacinu s kompatibilním infuzním roztokem se musí výsledný roztok podat okamžitě z mikrobiálních důvodů a z důvodu citlivosti na světlo.

Vzhledem k tomu, že infuzní roztok je citlivý na světlo, musejí se lahvičky vyjmout z papírové krabičky pouze těsně před použitím.

Pouze k jednorázovému použití.

Infuzní roztok se má před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a není zabarven. Smí se použít pouze čirý a téměř bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala-Larisa,
Taxiarches, Trikala,
42100, Řecko
tel: +30 24310 83441
fax: +30 24310 83550

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/306/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 5. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2026