

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ciprobay 500
Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ciprofloxacinum 500 mg (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety, na jedné straně půlící rýha a vyraženo CIP/500 na druhé straně vyraženo BAYER..

Tablety mohou být půleny na dvě stejné části.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Potahované tablety Ciprobay 500 jsou určeny k léčbě následujících infekcí (viz body 4.4 a 5.1). Před zahájením terapie věnujte zvláštní pozornost dostupným informacím vztahujícím se k rezistenci na ciprofloxacin.

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

Dospělí

- Infekce dolního dýchacího traktu způsobené gramnegativními bakteriemi (viz bod 4.4):
 - exacerbace chronické obstruktivní pulmonální nemoci,
 - bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy nebo u bronchiektázie,
 - pneumonie,
- chronický hnisavý zánět středního ucha,
- akutní exacerbace chronické sinusitidy, zejména pokud jsou jejich příčinou gramnegativní bakterie,
- infekce močových cest,
- uretritida a cervicitida způsobená gonokoky citlivými na fluorochinolony,
- epididymoorchitida, včetně případů zapříčiněných *Neisseria gonorrhoeae*,
- pánevní zánětlivé onemocnění (PID), včetně případů způsobených *Neisseria gonorrhoeae*,

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

- infekce gastrointestinálního traktu (např. cestovatelský průjem)
- intraabdominální infekce,
- infekce kůže a měkkých tkání způsobené gramnegativními bakteriemi,
- maligní otitis externa
- infekce kostí a kloubů,
- infekce u pacientů s neutropenií,
- profylaxe infekce u pacientů se neutropenií,
- profylaxe invazivní infekce způsobené *Neisseria meningitidis*,
- inhalace antraxu (postexpoziční profylaxe a kurativní léčba).

Děti a dospívající

- bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy způsobené *Pseudomonas aeruginosa*,
- komplikované infekce močových cest a 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 vhodné.

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).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

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

Dospělí

Indikace	Denní dávka	Celková délka léčby (zahrnující případně i úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)

Indikace		Denní dávka	Celková délka léčby (zahrnující případně i úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)
Infekce dolního dýchacího traktu		2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
Infekce horního dýchacího traktu	Akutní exacerbace chronické sinusitidy	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
	Chronický hnisavý zánět středního ucha	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
	Maligní zánět zevního ucha	2 x denně 750 mg	28 dnů až 3 měsíce
Infekce močových cest	Nekomplikovaná cystitida	2 x denně 250 mg až 2 x denně 500 mg	3 dny
	U žen před menopauzou se užívá jedna dávka 500 mg.		
	Komplikovaná cystitida, nekomplikovaná pyelonefritida	2 x 500 mg	7 dnů
	Komplikovaná pyelonefritida	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	nejméně 10 dnů, v případě zvláštních okolností (například u abscesů) může léčba pokračovat i déle než 21 dnů
	Prostatitida	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	2 - 4 týdny (akutní) až 4-6 týdnů (chronická)
Infekce pohlavních orgánů	Uretritida a cervicitida způsobená gonokoky	1 x 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
	Epididymo-orchitida a pánevní zánětlivé onemocnění	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	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</i> <i>dysenteriae</i> typu 1 a empirická léčba vážného cestovatelského průjmu	2 x denně 500 mg	1 den
	Průjmová onemocnění způsobená <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> typu 1	2 x denně 500 mg	5 dnů
	Průjmová onemocnění způsobená <i>Vibrio</i> <i>cholerae</i>	2 x denně 500 mg	3 dny
	Tyfová horečka	2 x denně 500 mg	7 dnů

Indikace	Denní dávka	Celková délka léčby (zahrnující případně i úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)
Intraabdominální infekce způsobené gramnegativními bakteriemi	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	5 – 14 dnů
Infekce kůže a měkkých tkání	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	7 až 14 dnů
Infekce kostí a kloubů	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	max. 3 měsíce
Infekce nebo profylaxe u pacientů s neutropenií. Ciprofloxacín se musí podávat současně s vhodnými antibiotiky podle oficiálních doporučení.	2 x denně 500 mg až 2 x denně 750 mg	Léčba musí pokračovat po celou dobu trvání neutropenie
Profylaxe invazivní infekce způsobené <i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 500 mg jako jednorázová dávka	1 den (jednorázová dávka)
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a kurativní léčba u osob které jsou schopné podstoupit perorální léčbu, v případě, kdy je to klinicky vhodné. Podání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	2 x denně 500 mg	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>

Děti a dospívající

Indikace	Denní dávka	Celková délka léčby (zahrnující případně úvodní parenterální léčbu ciprofloxacinem)
Cystická fibróza	2 x denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku.	10 – 14 dnů
Komplikované infekce močových cest a pyelonefritida	2 x denně 10 mg/kg až 2 x denně 20 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 750 mg na jednu dávku.	10 – 21 dnů
Inhalace antraxu – postexpoziční profylaxe a kurativní léčba u osob které jsou schopné podstoupit perorální léčbu, v případě, kdy je to klinicky vhodné. Podání léku musí začít co nejdříve po předpokládané nebo potvrzené expozici.	2 x denně 10 mg/kg až 2 x denně 15 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 500 mg na jednu dávku.	60 dnů od potvrzení expozice <i>Bacillus anthracis</i>
Další závažné	3x denně 10 mg/kg tělesné hmotnosti, maximálně 400	V závislosti na druhu

infekce	mg na jednu dávku.	infekce
---------	--------------------	---------

Geriatrickí pacienti

Geriatrickí pacienti by měli dostávat dávku upravenou v závislosti na závažnosti jejich onemocnění a clearance kreatininu.

Zhoršená funkce ledvin a jater

Doporučené počáteční a udržovací dávky pro pacienty se zhoršenou renální funkcí:

Clearance kreatininu [ml/min/1,73 m ²]	Sérová hladina kreatininu [μmol/l]	Perorální dávka [mg]
> 60	< 124	Viz obvyklé dávkování.
30 – 60	124 až 168	250 – 500 mg každých 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg každých 24 h
Pacienti na hemodialýze	> 169	250 – 500 mg každých 24 h (po dialýze)
Pacienti na peritoneální dialýze	> 169	250 – 500 mg každých 24 h

U pacientů se zhoršenou funkcí jater není nutná žádná úprava dávkování.

Dávkování u dětí se zhoršenou renální a/nebo jaterní funkcí nebylo studováno.

Způsob podání

Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se tekutinou, nežvýkají se. Mohou se podávat nezávisle na jídle. Jestliže jsou užity na lačný žaludek, léčivá látka je vstřebána rychleji. Tablety ciprofloxacin by se však neměly užívat s mléčnými výrobky (např. mlékem, jogurtem) nebo s ovocným džusem obohaceným minerály (např. s pomerančovým džusem obohaceným o kalcium) (viz bod 4.5).

V závažných případech, nebo když pacient není schopen užívat tablety (např. pacienti na parenterální výživě), se doporučuje zahájit léčbu s intravenózní formou přípravku Ciprobay 500 a následně přejít na léčbu perorální, jakmile je to možné.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné infekce a smíšené infekce způsobené gram pozitivními a anaerobními patogeny

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

Streptokokové infekce (včetně *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infekce pohlavních orgánů

Epididymoorchitida a pánevní zánětlivé onemocnění mohou být způsobeny *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na flourochinolony. V případě, kdy nemůže být přítomnost *Neisseria gonorrhoeae* rezistentní na flourochinolony vyloučena, je vhodné ciprofloxacin podávat současně s jiným antibiotikem. V případě, kdy nedojde ke klinickému zlepšení po 3 dnech léčby, je třeba léčbu přehodnotit.

Intraabdominální infekce

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

Cestovatelský průjem

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

Infekce kostí a kloubů

Na základě mikrobiologických testů by měl být ciprofloxacin použit v kombinaci s dalšími vhodnými antibiotiky.

Inhalace antraxu

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

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících se užití přípravku Ciprobay 500 musí řídit dostupnými oficiálními směrnicemi. Léčbu ciprofloxacinem mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou cystické fibrózy a/nebo závažných infekcí u dětí a dospívajících.

Prokázalo se, že ciprofloxacin způsobuje artropatie nosných kloubů juvenilních zvířat. Bezpečnostní data získaná z randomizované, dvojitě zaslepené studie, v níž byl ciprofloxacin užit u dětí (ciprofloxacin: n=335, průměrný věk=6,3 roky; srovnávací skupina: n=349, průměrný věk 6,2 let; věkový rozsah 1 až 17 let), prokázala případy artropatie vztahující se pravděpodobně k léčbě přípravkem (rozeznané z kloubních znaků a symptomů), ve dni + 42 ze 7,2% a 4,6%. Respektive incidence artropatie ve vztahu k léčivu zjištěné po 1 roce byly 9,0% a 5,7%. Nárůst případů artropatie, která by se mohla vztahovat k užívání léku, nebyl v průběhu času mezi skupinami statisticky signifikantní. Léčba by měla být zahájena pouze až po pečlivém zvážení poměru rizika/zisku, kvůli možným nežádoucím účinkům na klouby a/nebo okolní tkáň.

Bronchopulmonální infekce u cystické fibrózy

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

Komplikované infekce močových cest a pyelonefritida

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

Další specifické závažné infekce

V souladu s úřední směrnicí, nebo po pečlivém vyhodnocení přínosu a rizika, je možné přípravek 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 přípravku Ciprobay 500 pro léčbu jiných závažných specifických infekcí, jiných než je uvedeno výše, nebylo v klinických zkouškách ověřeno a klinické zkušenosti jsou omezené. Proto je potřeba při léčbě těchto pacientů postupovat obezřetně.

Hypersenzitivita

Po jednorázové dávce se mohou vyskytnout hypersenzitivní a alergické reakce (viz bod 4.8), včetně anafylaktické a anafylaktoidní reakce, které mohou být život ohrožující. Jestliže se takové reakce objeví, podávání přípravku Ciprobay 500 musí být ukončeno a adekvátní léčba v případě potřeby zahájena.

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 přípravek 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.

Po užití ciprofloxacinu se může vyskytnout tendinitida a ruptury šlach (zejména Achillovy šlachy), někdy bilaterální, a to již během prvních 48 hodin léčby. Riziko vzniku tendinopatie se zvyšuje u starších pacientů a u pacientů souběžně léčených kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Při jakémkoli příznaku tendinitidy (např. bolestivý otok, zánět) musí být léčba přípravkem Ciprobay 500 přerušena a konzultována s lékařem. Postiženou končetinu je potřeba udržovat v klidu.

U pacientů s myastenii gravis musí být ciprofloxacin užíván s opatrností (viz bod 4.8).

Fotosenzitivita

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

Centrální nervový systém

Je známo, že chinolony spouští záchvaty, nebo snižují křečový práh. Užívání přípravku Ciprobay 500 u pacientů s onemocněními CNS, kteří mohou být náchylní k záchvatům, se musí dobře zvážit. Jestliže se vyskytnou záchvaty, musí se léčba přípravkem Ciprobay 500 přerušit (viz bod 4.8). Již po prvním užití přípravku Ciprobay 500 se mohou vyskytnout psychiatrické reakce. Ve vzácných případech mohou deprese nebo psychózy vést až k sebevražednému jednání. V takových případech se musí léčba přípravkem Ciprobay 500 přerušit.

Mezi pacienty, kterým byl podáván ciprofloxacin, byly zaznamenány případy polyneuropatie (předběžná diagnóza, podložená neurologickými symptomy jako jsou bolest, pálení, porucha smyslů nebo svalová slabost, které se vyskytovaly samostatně nebo v kombinaci). U pacientů, u kterých se projeví příznaky neuropatie, jako jsou bolest, pálení, brnění, znecitlivění a/nebo slabost musí být podávání přípravku Ciprobay 500 ukončeno, aby se předešlo ireverzibilnímu poškození.

Srdeční poruchy

Ciprofloxacin je spojován s případy prodloužení QT intervalu (viz bod 4.8), proto pacientům s rizikem arytmie torsade de pointes musí být podáván s opatrností.

Gastrointestinální systém

Při výskytu závažného nebo dlouho trvajících průjmů během léčby nebo po ukončení léčby (a to i několik týdnů po ukončení léčby) je potřeba se poradit s lékařem, neboť tyto příznaky mohou indikovat kolitidu, která se vyvinula následkem užívání antibiotik (život ohrožující s možnými fatálními následky), vyžadující okamžitou léčbu (viz bod 4.8). V takových případech se musí léčba

přípravkem Ciprobay 500 okamžitě přerušit a musí se zahájit vhodná léčba. V této situaci jsou antiperistaltické léky kontraindikovány.

Ledviny a močové cesty

V souvislosti s užíváním přípravku Ciprobay 500 byla hlášena krystalurie (viz bod 4.8). Pacienti užívající ciprofloxacin musí být dobře hydratováni a je nutné zabránit nadměrné alkalitě jejich moči.

Játra a žlučové cesty

V souvislosti s užíváním přípravku Ciprobay 500 byly hlášeny případy nekrózy jater a život ohrožujícího selhání jater (viz bod 4.8). V případě jakýchkoli známek a příznaků onemocnění jater (například anorexie, žloutenka, tmavě zbarvená moč, svědění nebo citlivost v abdominální oblasti) je nutné léčbu přerušit.

Deficit glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy

U pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy byla v souvislosti s ciprofloxacinem zaznamenána hemolytická reakce. Proto by těmto pacientům neměl být ciprofloxacin podáván, pokud potenciální přínos nevyváží možné riziko. V takovém případě musí být pečlivě monitorován potenciální výskyt hemolýzy.

Rezistence

V průběhu nebo po ukončení léčby ciprofloxacinem se mohou vyčlenit bakterie, které projevují rezistenci na ciprofloxacin, superinfekce se může, ale nemusí, klinicky projevovat.

Při dlouhodobé léčbě je zde velké riziko selekce rezistentních bakteriálních kmenů, a to zejména u infekcí způsobených kmeny *Staphylococcus* a *Pseudomonas*.

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibuje CYP1A2, a proto může způsobit zvýšenou sérovou koncentraci současně podávaných látek metabolizovaných tímto enzymem (např. teofylinu, clozapinu, ropinirolu, tizanidinu). Současné podávání ciprofloxacinu a tizanidinu je kontraindikováno. Z tohoto důvodu musí být u pacientů užívajících tyto látky současně s ciprofloxacinem pečlivě sledovány klinické příznaky předávkování a dále může být také potřebné stanovení sérových koncentrací (např. teofylinu) (viz bod 4.5).

Methotrexat

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

Interakce s testy

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných přípravků na ciprofloxacin:

Tvorba chelátových komplexů

Souběžné podávání ciprofloxacinu (perorálně) s léky a minerálními doplňky, které obsahují vícemocné kationy (např. kalcium, hořčík, hliník, železo), polymerními vazači fosfátů (např. sevelamer), sukralfátem nebo antacidy a s léčivými přípravky ve vysoce pufované formě (např. tablety didanosinu) s obsahem hořčíku, hliníku nebo kalcia, vede ke snížení vstřebávání ciprofloxacinu. Proto se ciprofloxacin musí užívat buď 1 – 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po užití těchto přípravků. Toto omezení neplatí pro antacida z řady blokátorů H₂ receptorů.

Strava a mléčné výrobky

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

Probenecid

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

Vliv ciprofloxacinu na jiné léčivé přípravky:

Tizanidin

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

Methotrexat

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

Teofylin

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

Další deriváty xantinu

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

Fenytoin

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

Perorální antikoagulancia

Současné podávání ciprofloxacinu a warfarinu může umocňovat jeho antikoagulační efekt. Bylo hlášeno velké množství případů vykazujících zvýšení aktivity perorálních antikoagulancií u pacientů užívajících antibiotika, včetně fluorochinolonů. Velikost rizika závisí na probíhající infekci, věku a celkovém stavu pacienta. Proto je těžké stanovit podíl fluorochinolonů na nárůstu INR (international normalised ratio).

Proto se v průběhu současného podávání ciprofloxacinu s perorálními antikoagulancií, ale i krátce po jeho ukončení, doporučuje častější sledování protrombinového času (INR), a pokud je to nutné, upravit perorální dávky antikoagulačních přípravků.

Ropinirol

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

Clozapin

Po sedmidenním současném užívání 250 mg ciprofloxacinu s clozapinem se zvýšily sérové koncentrace clozapinu a N-desmetylclozapinu o 29 %, resp. 31 %. Během současné léčby clozapinem a ciprofloxacinem, i krátce po jejím ukončení, se doporučuje klinické pozorování a vhodná úprava dávek clozapinu (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Množství dat vztahujících se k těhotným ženám, kterým byl podáván ciprofloxacin, je limitované, tato data neindikují ani malformace, ani toxický vliv ciprofloxacinu na plod/novorozence. Studie na zvířatech neprokázaly ani přímou ani nepřímou reprodukční toxicitu. U plodů zvířat a mladých zvířat, vystavených působení chinolonů, bylo pozorováno poškození nezralých chrupavek. Proto nelze vyloučit negativní působení tohoto léčivého přípravku na lidský nedospělý organismus/plod, které může mít za následek poškození kloubní chrupavky (viz bod 5.3).

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

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

ADR vycházející z výsledků klinických studií (celkem n = 52 057) a postmarketinkového sledování přípravku Ciprobay (perorální, intravenózní a následná léčba), seřazené podle kategorií četnosti jsou uvedeny níže. Analýza četnosti byla provedena společně pro perorální a intravenózní formu ciprofloxacinu.

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1 /100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Frekvence není známa (nemůže být ze známých dat určena)
Infekce a infestace		Mykotické superinfekce	Kolitida v důsledku užívání antibiotik (ve velmi vzácných případech s možnými		

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1 /100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Frekvence není známa (nemůže být ze známých dat určena)
			fatálními následky) (viz bod 4.4)		
Poruchy krve a lymfatického systému		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytóza Trombocytopenie Trombocytemie	Hemolytická anemie Agranulocytóza Pancytopenie (život ohrožující) Deprese kostní dřeně (život ohrožující)	
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce Alergický edém / angioedém	Anafylaktické reakce Anafylaktický šok (život ohrožující) (viz bod 4.4) Reakce jako při sérové nemoci	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie	Hyperglykemie		
Psychiatrické poruchy		Psychomotorická hyperaktivita / neklid	Zmatenost a dezorientace Pocity úzkosti Abnormální snění Deprese Halucinace	Psychotické reakce (viz bod 4.4)	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy Závratě Poruchy spánku Poruchy chuťového vnímání	Parestezie a dysestezie Hypoestezie Třes Záchvaty (viz bod 4.4) Vertigo	Migréna Poruchy koordinace Poruchy chůze Poruchy čichového nervu Intrakraniální hypertenze	Periferní neuropatie (viz bod 4.4)
Poruchy oka			Poruchy vidění	Poruchy barevného vidění	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus Ztráta sluchu / poškození sluchu		
Srdeční poruchy			Tachykardie		Ventrikulární arytmie, prodloužení QT intervalu, torsades de pointes *
Cévní poruchy			Vazodilatace Hypotenze Synkopa	Vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe (včetně astmatických stavů)		

Třídy orgánových systémů	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1 /100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1000	Velmi vzácné < 1/10 000	Frekvence není známa (nemůže být ze známých dat určena)
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Bolest břicha Dyspepsie Flatulence		Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení transamináz Zvýšené hodnoty bilirubinu	Zhoršení funkce jater Žloutenka Hepatitida	Nekróza jater (velmi vzácně progredující v život ohrožující selhání jater) (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Pruritus Kopřivka	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	Petechie Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnsonův syndrom (potenciálně život ohrožující) Toxická epidermální nekrolýza (potenciálně život ohrožující)	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolesti kostí a svalů (bolest končetin, zad, hrudníku) Artralgie	Myalgie Artritida Zvýšení svalového tonu a křeče	Svalová slabost Tendinitida Natržení šlachy (zejména Achillovy šlachy), (viz bod 4.4) Exacerbace symptomů myastenien gravis (viz bod 4.4)	
Poruchy ledvin a močových cest		Zhoršení funkce ledvin	Selhání ledvin Hematurie Krystalurie (viz bod 4.4) Tubulointersticiální nefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pocit slabosti Horečka	Edém Pocení (hyperhidróza)		
Vícenásobná vyšetření		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Abnormální hladina protrombinu Zvýšená amyláza		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány v postmarketingovém období, a to především u pacientů s dalšími rizikovými faktory které působí prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4).

Pediatrickí pacienti

Výše uvedené údaje o výskytu artropatie byly získány v rámci studií prováděných na dospělých. U dětí je vznik artropatie zaznamenáván častěji.

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno předávkování, kdy podání 12 g vedlo ke vzniku mírných příznaků toxicity. Bylo zjištěno, že akutní předávkování v množství 16 g způsobuje akutní selhání ledvin. Příznaky 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.

Vedle běžných léčebných opatření se doporučuje sledování funkce ledvin, včetně pH moči případně podle potřeby zvýšit kyselost, aby se zabránilo krystalurii. Pacienti by měli být dobře hydratováni. Hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou se eliminuje pouze malé množství ciprofloxacinu (< 10 %).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: širokospektré fluorované chinolonové chemoterapeutikum, ATC kód: J01MA02.

Mechanismus účinku:

Ciprofloxacin je fluorochinolonové antibiotikum, to znamená, že působí inhibičně na oba bakteriální enzymy, topoizomerázu II (DNA-gyrázu) a topoizomerázu IV, které jsou potřebné pro replikaci, transkripci, opravu a rekombinaci bakteriální DNA.

Vztah FK/PF:

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

Mechanismus rezistence:

In vitro rezistence na ciprofloxacin se může vyvinout postupným procesem mutací cílového místa u obou topoizomeráz, topoizomerázy II (DNA gyrázy) a topoizomerázy IV. Výsledný stupeň zkřížené rezistence mezi ciprofloxacinem a jinými fluorochinolony je proměnlivý. Jednotlivé mutace nemusí mít za následek klinickou rezistenci, ale násobné mutace obvykle za následek klinickou rezistenci na většinu aktivních látek nebo na všechny aktivní látky v rámci skupiny mají. Nepropustnost a/nebo mechanismus rezistence efluxní pumpy účinné látky může mít proměnlivý efekt na citlivost na fluorochinolony, která závisí na 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*.

Spektrum antibakteriální aktivity:

Break pointy oddělující citlivé kmeny od kmenů s intermediární citlivostí a tyto od rezistentních kmenů:

Doporučení EUCAST

Mikroorganizmy	Citlivé	Rezistentní
<i>Enterobakterie</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> a <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Break pointy nevztažitelné k třídám*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<p>1 <i>Staphylococcus</i> spp. – Break pointy pro ciprofloxacin odpovídající terapii s vysokými dávkami.</p> <p>* Break pointy nevztažitelné k třídám se určovaly zejména na základě údajů PK/PD a nejsou závislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Jsou určeny pouze pro druhy, pro které specifické Break pointy nebyly určeny a ne pro takové druhy, pro které testy citlivosti nejsou doporučovány.</p>		

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

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

DRUHY VĚTŠINOU CITLIVÉ
<u>Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobní gram-negativní 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 pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
DRUHY, U KTERÝCH SE MŮŽE REZISTENCE VYVINOUT
<u>Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)
<u>Aerobní gram-negativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter</i> spp. ^{+*} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
V PODSTATĚ REZISTENTNÍ ORGANIZMY
<u>Aerobní gram-pozitivní mikroorganismy</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobní gram-negativní mikroorganismy</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Kromě výše uvedených</i>
<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 lidí je doporučený postup užití primárně dán citlivostí, zjišťovanou in vivo, dále také výsledky experimentů se zvířaty a limitovaným množstvím dat získaných pro lidi. Léčba ciprofloxacinem podávaným v dávkách 500 mg 2x denně po dobu 2 měsíců je u lidí považována jako dostatečná ochrana před infekcí vyvolanou antraxem. Ošetřujícím lékařům je doporučeno seznámit se s národními a /nebo mezinárodními konvenčními dokumenty které se vztahují k léčbě infekce antraxu.</p>

(2): *S. aureus* rezistentní na meticilin se obvykle projevuje ko-rezistencí 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 Farmakinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednotlivých dávek tablet 250 mg, 500 mg a 750 mg ciprofloxacinu dochází k rychlému a rozsáhlému vstřebávání především z tenkého střeva, maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1 – 2 hodiny.

Jednotlivé dávky 100 - 750 mg se projevily na dávce závislou maximální sérovou koncentrací (C_{max}) mezi 0,56 a 3,7 mg/l. Pro hodnoty C_{max} a AUC byla prokázána proporcionalita dávce. Poločas vylučování ze séra je u jedinců s normální renální funkcí asi 4-7 hodin. Sérová koncentrace se zvyšuje proporcionalně s dávkami až do 1000 mg.

Absolutní biologická dostupnost je asi 70 – 80 %.

Bylo prokázáno, že po perorálním podávání 500 mg každých 12 hodin je dosaženo stejné plochy pod křivkou sérovou koncentrací (AUC) jako po podávání 60 minutové intravenózní infuze 400 mg ciprofloxacinu každých 12 hodin. Farmakokinetika 250 a 500 mg suspenze v sáčcích s jednou dávkou je identická s farmakokinetikou adekvátní síly tablet.

Distribuce

Vazba ciprofloxacinu na bílkoviny je nízká (20 – 30 %), ciprofloxacin je přítomen v plazmě převážně ve své neionizované formě a má rozsáhlý distribuční objem v rovnovážném stavu 2 – 3 l/kg tělesné hmotnosti. Ciprofloxacin dosahuje vysokých koncentrací v různých tkáních jako jsou plíce (epiteliální tekutina, alveolární makrofágy, tkáňová biopsie), dutiny a zánětlivé léze (kantaridinová puchýřová tekutina) a urogenitální trakt (moč, prostata, endometrium), kde celkové koncentrace převyšují dosažené plazmatické koncentrace.

Metabolismus

Byly identifikovány tyto čtyři metabolity vyskytující se v nízkých koncentracích: desetyleneciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) a formylciprofloxacin (M 4). Metabolity vykazují *in vitro* antimikrobiální aktivitu, ta je však nižšího stupně než základní složka.

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

Vylučování

Ciprofloxacin je převážně v nezměněné podobě vylučován renálně a v menší míře také stolicí. U subjektů s normální renální funkcí je sérový eliminační poločas 4-7 hodin.

Vylučování přípravku Ciprobay 500 (% z dávky)		
	Perorální podání	
	Moč	Stolice
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metabolity (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Renální clearance je mezi 180-300 ml/kg/h a celková clearance je mezi 480-600 ml/kg/h.

Ciprofloxacin podléhá jak glomerulární filtraci, tak tubulární sekreci. Závažně snížená funkce ledvin vede ke zvýšení poločasu ciprofloxacinu až na 12 hod.

Nerenální clearance ciprofloxacinu je způsobená hlavně aktivní transintesciální sekrecí a metabolizací. 1 % dávky se vylučuje biliárními cestami. Ciprofloxacin je ve žluči přítomen ve vysokých koncentracích.

Pediatrickí pacienti

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

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

U 10 dětí se závažnou sepsí, ve věku méně než 1 rok byla hodnota C_{max} 6,1 mg/l (rozmezí 4,6 – 8,3 mg/l) po 1hodinové intravenózní infuzi v dávce 10 mg/kg; odlišná hodnota 7,2 mg/l (rozmezí 4,7 – 11,8 mg/l) byla zjištěna u dětí ve věku 1 až 5 let. Hodnoty AUC byly 17,4 mg*h/l (rozmezí 11,8 – 32 mg*h/l) a 16,5 mg*h/l (rozmezí 11,0 – 23,8 mg*h/l) v příslušných věkových skupinách.

Tyto hodnoty jsou v rozsahu hodnot hlášených u dospělých dostávajících terapeutické dávky. Na základě farmakokinetické analýzy populace pediatrických pacientů s různými infekcemi je předem stanovený průměrný poločas přibližně 4–5 hodin a biologická dostupnost suspenze je v rozsahu 50 až 80 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané z konvenčních studií toxicity jednorázové dávky, toxicity opakované dávky, karcinogenního potenciálu nebo reprodukční toxicity neukazují na žádné zvláštní riziko pro lidi. V klinicky relevantních úrovních expozice je ciprofloxacin, podobně jako ostatní chinolony, fototoxický pro zvířata. Údaje o fotomutagenitě / fotokarcinogenitě ukazují, že ciprofloxacin má slabý fotomutagenní nebo fototumorigenní vliv *in vitro* a v experimentech se zvířaty. Tento vliv byl srovnatelný s ostatními inhibitory gyrázy.

Kloubní snášenlivost

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokystalická celulóza,
krospovidon,
kukuřičný škrob,
magnesium-stearát,
koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potah tablety:

hypromelóza,
makrogol 4000,
oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Pro primární balení je použita jedena z níže uvedených kombinací materiálů:

Transparentní bezbarvý nebo bílý matný PP/PVDA/Al blistr

Transparentní bezbarvý nebo bílý matný PP/ Al blistr

Al/Al blistr

Velikost balení 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160, nebo 500 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG, Berlín, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ciprobay 500: 42/139 /87-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.5.1987 / 29.4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

1.7.2011