

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
2018-04-16

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cipronex, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 pojemnik 50 ml zawiera 100 mg cyprofloksacyny (*Ciprofloxacinum*) w postaci monowodzianu chlorowodorku cyprofloksacyny.

1 pojemnik 100 ml zawiera 200 mg cyprofloksacyny (*Ciprofloxacinum*) w postaci monowodzianu chlorowodorku cyprofloksacyny.

1 pojemnik 200 ml zawiera 400 mg cyprofloksacyny (*Ciprofloxacinum*) w postaci monowodzianu chlorowodorku cyprofloksacyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ml roztworu zawiera ok. 1,5 mg mleczanu sodu i 8,5 mg chlorku sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór przezroczysty o lekko żółtawozielonkawym zabarwieniu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cipronex, 2 mg/ml, roztwór do infuzji jest wskazany do leczenia następujących zakażeń (patrz punkt 4.4 i 5.1). Przed rozpoczęciem terapii należy zwrócić szczególną uwagę na dostępne informacje dotyczące oporności na cyprofloksacynę.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

Dorośli

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne:
 - zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc;
 - zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzenie oskrzeli;
 - zapalenie płuc.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie spowodowane przez bakterie Gram-ujemne.
- Zakażenia układu moczowego.
- Zapalenie jądra i najądrza, w tym wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*.
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*.

Jeżeli podejrzewa się lub rozpozna, że wyżej wymienione zakażenia układu płciowego wywołane są przez *Neisseria gonorrhoeae*, to szczególnie istotne jest uzyskanie lokalnych danych na temat

rozpowszechnienia oporności na cyprofloksacynę i potwierdzenie wrażliwości na podstawie badań laboratoryjnych.

- Zakażenia układu pokarmowego (np. biegunka podróżnych).
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez bakterie Gram-ujemne.
- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego.
- Zakażenia kości i stawów.
- Leczenie zakażeń u pacjentów z neutropenią.
- Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią.
- Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

Dzieci i młodzież

- Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*.
- Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

Cyprofloksacynę można także zastosować do leczenia ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży, jeżeli uzna się to za konieczne.

Leczenie powinni zalecać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy i (lub) ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od wskazania, ciężkości i miejsca zakażenia, wrażliwości na cyprofloksacynę, drobnoustrojów wywołujących zakażenia, czynności nerek pacjenta, oraz u dzieci i młodzieży - od masy ciała.

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości choroby oraz od jej przebiegu klinicznego i bakteriologicznego.

Po początkowym podawaniu dożylnym można zmienić drogę podania na doustną – podawanie tabletek lub zawiesiny, jeżeli lekarz uzna to za wskazane ze względów klinicznych. Należy jak najszybciej zmienić leczenie dożylne na doustne.

W przypadkach ciężkich zakażeń lub jeśli pacjent nie może przyjąć tabletki doustnie (np. pacjent żywiony pozajelitowo) zaleca się rozpoczęcie terapii podaniem cyprofloksacyny dożylnie, aż do możliwości zmiany na leczenie doustne.

Podczas leczenia zakażeń wywołanych przez niektóre bakterie (np. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* lub *Staphylococcus spp.*), może być konieczne podawanie większych dawek cyprofloksacyny oraz stosowanie w skojarzeniu z innymi odpowiednimi środkami przeciwbakteryjnymi.

W zależności od drobnoustroju wywołującego zakażenie, podczas leczenia niektórych zakażeń (np. zapalenie narządów miednicy mniejszej, zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zakażenia u pacjentów z neutropenią i zakażenia kości i stawów) może być konieczne zastosowanie w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym.

Dorośli

Wskazania		Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym zmiana na leczenie doustne)
Zakażenia dolnych dróg oddechowych		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	400 mg 3 razy na dobę	28 dni do 3 miesięcy
Zakażenia układu moczowego	Powikłane i niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 21 dni, w szczególnych okolicznościach (np. ropnie) może być kontynuowane powyżej 21 dni
	Zapalenie gruczołu krokowego	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	2 do 4 tygodnie (ostre)
Zakażenia narządów płciowych	Zapalenie jądra i najądrza, oraz choroby zapalne miednicy	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	co najmniej 14 dni
Zakażenia układu pokarmowego oraz zakażenia w obrębie jamy brzusznej	Biegunka wywołana przez bakterie chorobotwórcze, w tym <i>Shigella spp.</i> inne niż <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 oraz empiryczne leczenie biegunki podróżnych	400 mg 2 razy na dobę	1 dzień
	Biegunka wywołana przez <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	400 mg 2 razy na dobę	5 dni
	Biegunka wywołana przez <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 razy na dobę	3 dni
	Dur brzuszny	400 mg 2 razy na dobę	7 dni
	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej wywołane przez bakterie Gram-ujemne	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	5 do 14 dni
Zakażenia skóry i tkanek miękkich		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
Zakażenia kości i stawów		400 mg 2 razy na dobę	maksymalnie 3

Wskazania	Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym zmiana na leczenie doustne)
	do 400 mg 3 razy na dobę	miesiące
Leczenie zakażeń lub zapobieganie im u pacjentów z neutropenią. Cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	Leczenie należy kontynuować przez cały okres występowania neutropenii.
Płucna postać węgla (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węgla należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku.	400 mg 2 razy na dobę	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>

Dzieci i młodzież

Wskazania	Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym jak najszybsza zmiana na leczenie doustne)
Mukowiscydoza	10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	10 do 14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek	6 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę do 10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	10 do 21 dni
Płucna postać węgla (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węgla należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku.	10 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę do 15 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>
Inne ciężkie zakażenia	10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę	Zależnie od rodzaju zakażenia

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać dawkę dobraną do ciężkości zakażenia i klirensu kreatyniny.

Niewydolność nerek i wątroby

Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m ²]	Stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/l]	Dawka dożylna [mg]
>60	<124	Patrz typowe dawkowanie
30–60	124 do 168	200-400 mg co 12 h
<30	>169	200-400 mg co 24 h
Pacjenci poddawani hemodializie	>169	200-400 mg co 24 h (po dializie)
Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej	>169	200-400 mg co 24 h

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczna korekta dawki.

Nie przeprowadzono badań dotyczących dawkowania u dzieci z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby.

Sposób podawania

Przed użyciem należy obejrzeć produkt Cipronex. Nie podawać, jeśli w roztworze zauważy się zmętnienie lub nierozpuszczalne zanieczyszczenia (patrz też punkt 6.6).

Cyprofloksacynę należy podawać w postaci infuzji dożylnych. Czas trwania infuzji u dzieci wynosi 60 minut.

U pacjentów dorosłych czas trwania infuzji roztworu cyprofloksacyny 400 mg/200 ml wynosi 60 minut, a roztworu 200 mg/100 ml - 30 minut. Powolna infuzja do dużego naczynia żylnego zminimalizuje dyskomfort pacjenta i zmniejszy ryzyko podrażnienia żył.

Roztwór do infuzji można podawać bezpośrednio lub po zmieszaniu z innymi zgodnymi roztworami do infuzji (patrz punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne chinolony lub którąkolwiek z substancji pomocniczych (patrz punkt 6.1).
- Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanidyny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia i zakażenia o etiologii mieszanej z drobnoustrojami Gram-dodatnimi i beztlenowymi

Monoterapia cyprofloksacyną nie jest przeznaczona do leczenia ciężkich zakażeń ani zakażeń, które mogą być wywołane przez bakterie Gram-dodatnie i beztlenowe. W takich zakażeniach cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z innymi odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

Zakażenia paciorkowcami (w tym *Streptococcus pneumoniae*)

Cyprofloksacyna nie jest zalecana do leczenia zakażeń układu oddechowego wywołanych przez paciorkowce, ze względu na niewystarczającą skuteczność.

Zakażenia układu płciowego

Zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywołane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z innym lekiem przeciwbakteryjnym, chyba że pewne jest, że zakażenie nie jest wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae* oporne na cyprofloksacynę. Jeśli po 3 dniach leczenia nie zaobserwuje się klinicznej poprawy, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Dane dotyczące skuteczności cyprofloksacyny w leczeniu zakażeń pooperacyjnych w obrębie jamy brzusznej są ograniczone.

Biegunka podróżnych

Wybierając cyprofloksacynę należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące oporności na cyprofloksacynę drobnoustrojów występujących w odwiedzanych krajach.

Zakażenia kości i stawów

Cyprofloksacynę należy stosować w leczeniu skojarzonym z innymi produktami przeciwbakteryjnymi zgodnie z wynikami badań mikrobiologicznych.

Płucna postać węglik

Stosowanie u ludzi ustalono na podstawie danych dotyczących wrażliwości *in vitro* oraz danych z badań przeprowadzonych na zwierzętach i ograniczonych danych z badań z udziałem ludzi. Podczas leczenia tych zakażeń lekarze powinni się kierować narodowymi i (lub) międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia węglik.

Dzieci i młodzież

Cyprofloksacynę u dzieci i młodzieży należy stosować zgodnie z dostępnymi oficjalnymi wytycznymi.

Leczenie cyprofloksacyną powinni zalecać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy i (lub) ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży.

Udowodniono, że cyprofloksacyna powoduje artropatię obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z zawierającego podwójnie ślepą próbę, randomizowanego badania, w którym oceniano zastosowanie cyprofloksacyny u dzieci (cyprofloksacyna: n = 335, średni wiek = 6,3 roku; leki porównawcze: n=349, średni wiek = 6,2 roku; przedział wieku = 1 do 17 lat) wskazały na następującą częstość występowania artropatii przypuszczalnie związanej ze stosowaniem leku (w odróżnieniu od objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych ze stawami) do 42. dnia od rozpoczęcia stosowania: 7,2% i 4,6%.

Częstość występowania artropatii związanej z lekiem w ciągu rocznej obserwacji wynosiła odpowiednio 9,0% i 5,7%. Zwiększenie, wraz z upływem czasu, częstości występowania artropatii o przypuszczalnym związku z lekiem nie było istotne statystycznie pomiędzy grupami. Leczenie można rozpocząć wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwe działania niepożądane związane ze stawami i (lub) otaczającymi tkankami.

Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy

Badania kliniczne obejmowały dzieci i młodzież w wieku 5 do 17 lat. Doświadczenie w leczeniu dzieci w wieku od roku do 5 lat jest ograniczone.

Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek

W zakażeniach układu moczowego należy rozważyć leczenie cyprofloksacyną, jeżeli nie można zastosować innych metod leczenia i decyzje należy oprzeć na wynikach dokumentacji mikrobiologicznej.

Badania kliniczne obejmowały dzieci i młodzież w wieku od roku do 17 lat.

Inne specyficzne ciężkie zakażenia

W innych ciężkich zakażeniach stosuje się zgodnie z oficjalnymi wytycznymi lub po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, jeśli nie można zastosować innego leczenia lub w przypadku niepowodzenia terapii konwencjonalnej oraz kiedy dokumentacja mikrobiologiczna uzasadnia użycie cyprofloksacyny.

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących zastosowania cyprofloksacyny w specyficznych ciężkich zakażeniach innych niż wymienione powyżej, więc doświadczenie kliniczne jest ograniczone. Z tego względu zaleca się ostrożność w leczeniu pacjentów z takimi zakażeniami.

Nadwrażliwość

Po podaniu pojedynczej dawki może wystąpić nadwrażliwość i reakcje alergiczne, w tym anafilaksja i reakcje anafilaktoidalne, mogące stanowić zagrożenie życia (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią takie reakcje, należy przerwać stosowanie cyprofloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Układ mięśniowo-szkieletowy

Cyprofloksacyny zwykle nie należy stosować u pacjentów z chorobami (zaburzeniami) ścięgien, związanymi z wcześniejszym leczeniem chinolonami. Tym niemniej bardzo rzadko po mikrobiologicznym potwierdzeniu czynnika wywołującego zakażenie i ocenie stosunku korzyści do ryzyka można zalecić tym pacjentom cyprofloksacynę do leczenia niektórych ciężkich zakażeń, szczególnie jeśli standardowe leczenie było nieskuteczne lub występuje oporność bakterii, a dane mikrobiologiczne mogą uzasadniać zastosowanie cyprofloksacyny.

Już w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia cyprofloksacyną może wystąpić zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa), niekiedy obustronne. Zapalenie i zerwanie ścięgna może wystąpić nawet po kilku miesiącach od zakończenia podawania cyprofloksacyny. Ryzyko zaburzeń ścięgien może być zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy zapalenia ścięgien (np. bolesny obrzęk, stan zapalny), należy przerwać leczenie cyprofloksacyną. Chorą kończynę należy oszczędzać.

Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.8).

Wrażliwość na światło

Wykazano, że cyprofloksacyna wywołuje reakcje o typie fotowrażliwości. Pacjentom przyjmującym cyprofloksacynę należy zalecić, aby podczas leczenia unikali bezpośredniego narażenia na intensywne światło słoneczne lub promieniowanie UV (patrz punkt 4.8).

Ośrodkowy układ nerwowy

Wiadomo, że cyprofloksacyna podobnie jak inne chinolony, wywołuje drgawki lub obniża próg drgawkowy. Notowano przypadki wystąpienia stanu padaczkowego. Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, mogącymi predysponować do wystąpienia drgawek. Jeśli drgawki wystąpią, należy odstawić cyprofloksacynę (patrz punkt 4.8). Nawet po pierwszym podaniu cyprofloksacyny mogą wystąpić reakcje psychiatryczne. Rzadko depresja lub psychoza mogą rozwinąć się w wyobrażenia lub myśli samobójcze, kończące się próbą samobójczą lub samobójstwem. W takich sytuacjach należy przerwać leczenie.

U pacjentów otrzymujących cyprofloksacynę występowała polineuropatia (notowano objawy neurologiczne, takie jak: ból, uczucie palenia, zaburzenia czucia czy osłabienie mięśni, występujące pojedynczo lub w połączeniu). Leczenie cyprofloksacyną należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiły objawy neuropatii, w tym ból, uczucie palenia, mrowienie, drętwienie i (lub) osłabienie, żeby zapobiec rozwojowi nieodwracalnych zmian (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania fluorochinolonów, w tym cyprofloksacyny, u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, np. u pacjentów:

- z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT,
- jednocześnie stosujących leki wpływające na wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpyschotyczne),
- z zaburzoną równowagą elektrolitową (np. hipokaliemia, hipomagnezemia),
- z chorobami serca (np. niewydolność serca, zawał serca, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę, w powyższej populacji.

(Patrz punkt 4.2 Pacjenci w podeszłym wieku, punkt 4.5, punkt 4.8, punkt 4.9).

Układ pokarmowy

Wystąpienie ciężkiej i uporczywej biegunki w trakcie lub po zakończeniu leczenia (w tym kilka tygodni po leczeniu) może wskazywać na związane ze stosowaniem antybiotyków zapalenie okrężnicy (zagrożające życiu, z możliwym skutkiem śmiertelnym), wymagające natychmiastowego leczenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie cyprofloksacyny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Przeciwwskazane są wówczas leki hamujące perystaltykę jelit.

Nerki i układ moczowy

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny stwierdzano występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.8). Pacjentów przyjmujących cyprofloksacynę należy dobrze nawodnić; należy też unikać nadmiernej zasadowości moczu.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ cyprofloksacyna jest w znacznym stopniu wydalana w postaci niezmienionej przez nerki, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest modyfikowanie dawki zgodnie z punktem 4.2, aby uniknąć nasilenia niepożądanych działań leku wskutek kumulacji cyprofloksacyny.

Wątroba i drogi żółciowe

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny występowała martwica wątroby i zagrażająca życiu niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów choroby wątroby (takich jak: brak łaknienia, żółtaczką, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość brzucha) leczenie należy przerwać.

Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej podczas leczenia cyprofloksacyną występowały reakcje hemolityczne. Należy unikać stosowania cyprofloksacyny u tych pacjentów, chyba że uzna się, że potencjalna korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Wówczas należy obserwować czy u pacjenta nie występuje hemoliza.

Oporność

W trakcie lub po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną może być wyizolowany szczep bakteryjny oporny na cyprofloksacynę, mogący nie powodować objawów nadkażenia. W wyniku długotrwałego leczenia lub leczenia zakażeń szpitalnych i (lub) zakażeń wywołanych przez gatunki *Staphylococcus* i *Pseudomonas* ryzyko wyselekcjonowania opornych szczepów bakteryjnych może być większe.

Cytochrom P450

Cyprofloksacyna hamuje CYP1A2, może więc spowodować zwiększenie stężenia w osoczu równocześnie przyjmowanych substancji metabolizowanych przez ten enzym (np. teofilina, kłozapina, olanzapina, ropinirol, tyzanidyna, duloksetyna). Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanidyny jest przeciwwskazane.

Dlatego też należy uważnie obserwować czy u pacjentów przyjmujących te substancje równocześnie z cyprofloksacyną nie występują objawy kliniczne przedawkowania; może też być konieczne oznaczenie stężenia tych substancji (np. teofiliny) w osoczu (patrz punkt 4.5).

Metotreksat

Nie zaleca się podawania cyprofloksacyny równocześnie z metotreksatem (patrz punkt 4.5).

Interakcje z badaniami

Występująca *in vitro* aktywność cyprofloksacyny przeciw *Mycobacterium tuberculosis* może powodować fałszywie ujemne wyniki testów bakteriologicznych w próbach pobranych od pacjentów leczonych aktualnie cyprofloksacyną.

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

Odnutowano przypadki występowania miejscowych odczynów w miejscu wstrzyknięcia dożylnego po dożylnym podaniu cyprofloksacyny. Reakcje te są częstsze, jeżeli czas infuzji wynosi 30 minut lub krócej. Mogą się pojawiać jako miejscowy odczyn na skórze, ustępujący wkrótce po zakończeniu infuzji. Nie ma przeciwwskazań do kolejnego podawania dożylnego, o ile odczyn nie nawraca ani się nie nasila.

Obciążenie NaCl

U pacjentów, dla których przyjmowanie sodu stanowi problem medyczny (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym itd.) należy wziąć pod uwagę dodatkowe obciążenie sodem (produkt zawiera chlorek sodu i mleczan sodu - patrz punkt 2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie innych produktów na cyprofloksacynę

Leki powodujące wydłużanie odstępu QT

Cyprofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstępn QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpyschotyczne) (patrz punkt 4.4. i 4.9).

Probenecyd

Probenecyd zakłóca wydzielanie cyprofloksacyny przez nerki. Równoczesne podawanie probenecydu i cyprofloksacyny powoduje zwiększenie stężenia cyprofloksacyny w osoczu.

Metoklopramid

Metoklopramid zwiększa szybkość wchłaniania cyprofloksacyny (podawanej doustnie), co skraca czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu. Nie stwierdzono wpływu na dostępność biologiczną cyprofloksacyny.

Omeprazol

Jednoczesne podawanie leków zawierających cyprofloksacynę i omeprazol powoduje niewielkie zmniejszenie C_{max} i AUC cyprofloksacyny.

Oddziaływanie cyprofloksacyny na inne produkty lecznicze

Tyzanidyna

Nie podawać tyzanidyny razem z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.3). W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych osób zaobserwowano zwiększenie stężenia tyzanidyny (7-krotne zwiększenie wartości C_{max} ; zakres: od 4- do 21-krotnego; 10-krotne zwiększenie AUC, zakres: od 6- do 24-krotnego), kiedy podawano ją jednocześnie z cyprofloksacyną. Zwiększone stężenie tyzanidyny wiąże się z nasileniem działania obniżającego ciśnienie i uspokajającego.

Metotreksat

Równoczesne stosowanie z cyprofloksacyną może hamować transport metotreksatu przez kanaliki nerkowe, co może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w osoczu i zwiększenia ryzyka toksyczności metotreksatu. Nie zaleca się równoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Teofilina

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny i teofiliny może prowadzić do niepożądanego zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu i wystąpienia jej działań niepożądanych, które bardzo rzadko mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Stosując jednocześnie oba produkty, należy kontrolować stężenie teofiliny w osoczu i odpowiednio zmniejszać jej dawkę (patrz punkt 4.4).

Inne pochodne ksantyn

Po jednoczesnym podaniu cyprofloksacyny oraz kofeiny lub pentoksyfiliny (oksypentyfiliny) stwierdzano podwyższone stężenia tych pochodnych ksantyn w osoczu.

Fenytoina

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i fenytoiny może powodować zwiększone lub zmniejszone stężenie fenytoiny w osoczu, tak więc zaleca się monitorowanie stężenia leku.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania leków zawierających cyprofloksacynę i cyklosporynę obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Z tego względu u tych pacjentów należy często (dwa razy w tygodniu) kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny z antagonistą witaminy K może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Ryzyko może się zmieniać w zależności od istniejącego zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, więc trudno jest ocenić, w jakim stopniu zastosowanie cyprofloksacyny wpłynie na wartość INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Podczas i przez krótki czas po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną, podawaną jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryna, acenokumarol, fenprokumon lub fluindion), zaleca się częste kontrole wartości INR.

Glibenklamid

W niektórych przypadkach jednoczesne podanie leków zawierających cyprofloksacynę i glibenklamid może nasilać działanie glibenklamidu (hipoglikemia).

Duloksetyna

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie duloksetyny i silnych inhibitorów izoenzymu 1A2 cytochromu CYP450, na przykład fluwoksaminy, może spowodować zwiększenie AUC i C_{max} duloksetyny. Chociaż brak danych klinicznych dotyczących możliwych interakcji z cyprofloksacyną, podczas jednoczesnego podawania można oczekiwać podobnego działania (patrz punkt 4.4).

Ropinirol

W badaniu klinicznym wykazano, że jednoczesne stosowanie ropinirolu i cyprofloksacyny, umiarkowanego inhibitora izoenzymu 1A2 CYP450, powoduje zwiększenie wartości C_{max} i AUC ropinirolu odpowiednio o 60% i 84%. Zaleca się obserwację działań niepożądanych związanych z ropinirolem i odpowiednie korygowanie dawki ropinirolu podczas i wkrótce po zakończeniu leczenia skojarzonego z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4).

Lidokaina

Wykazano, że u osób zdrowych w wyniku podawania leków zawierających lidokainę z cyprofloksacyną, niezbyt silnym inhibitorem izoenzymu 1A2 cytochromu CYP450, klirens lidokainy podawanej dożylnie zmniejsza się o 22%. Chociaż podawanie lidokainy było dobrze tolerowane, w podczas podawania razem z cyprofloksacyną mogą wystąpić interakcje związane z działaniami niepożądanymi.

Klozapina

Po jednoczesnym podawaniu przez 7 dni 250 mg cyprofloksacyny z klozapiną zwiększały się stężenia klozapiny i N-desmetyloklozapiny w osoczu, odpowiednio o 29% i 31%. Zaleca się obserwację kliniczną i odpowiednie korygowanie dawki klozapiny podczas i wkrótce po zakończeniu leczenia skojarzonego z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4).

Sildenafil

U osób zdrowych po podaniu doustnej dawki 50 mg sildenafilu i 500 mg cyprofloksacyny, wartości C_{max} i AUC sildenafilu zwiększały się w przybliżeniu dwukrotnie. Należy więc zachować ostrożność przepisując cyprofloksacynę stosowaną równocześnie z sildenafiliem, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane dotyczące podawania cyprofloksacyny kobietom w ciąży nie wskazują, aby wywoływała ona wady rozwojowe lub działała toksycznie czy wpływała na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję.

U zwierząt młodych i tuż przed urodzeniem chinolony powodują uszkodzenie niedojrzałych chrząstek stawów. Dlatego też nie można wykluczyć, że produkt może powodować uszkodzenie chrząstki stawowej u niedojrzałego organizmu ludzkiego lub płodu (patrz punkt 5.3).

Z ostrożności lepiej jest unikać stosowania cyprofloksacyny w czasie ciąży.

Laktacja

Cyprofloksacyna przenika do mleka matki. W związku z ryzykiem uszkodzenia chrząstek stawów stosowanie cyprofloksacyny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na swoje działania neurologiczne, cyprofloksacyna może wpływać na czas reakcji. Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności, biegunka, wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka oraz odczyn w miejscu wstrzyknięcia lub infuzji. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, pochodzące z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu cyprofloksacyny do obrotu (leczenie doustne, dożylnie i sekwencyjne), uporządkowane według częstości występowania. Analizę częstości przeprowadzono łącznie dla postaci doustnych i dożylnych cyprofloksacyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1 000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		nadkażenia grzybicze	zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko mogące zagrażać życiu) (patrz punkt 4.4)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		eozynofilia	leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, leukocytoza, trombocytopenia, trombocytoza	niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, pancytopenia (zagrożająca życiu), hamowanie czynności szpiku kostnego (zagrożające życiu)	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje alergiczne, obrzęk alergiczny, obrzęk naczynioruchowy	reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny (zagrożający życiu) (patrz punkt 4.4), reakcja podobna do choroby posurowiczej	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		brak łaknienia	hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne		nadmierna aktywność psychomotoryczna, pobudzenie	splątanie i dezorientacja, reakcje lękowe, niezwykle sny, depresja (z możliwą kulminacją w postaci wyobrażeń i myśli samobójczych lub prób samobójczych bądź samobójstwa) (patrz punkt 4.4), omamy	reakcje psychiatryczne (mogące kończyć się wyobrażeniami i lub myślami samobójczymi lub próbą samobójczą bądź samobójstwem) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia snu, zaburzenia smaku	parestezje i dyzestezje, niedoczulica, drżenie, drgawki (w tym stan padaczkowy, patrz punkt 4.4), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	migrena, zaburzenia koordynacji, zakłócenia chodu, zaburzenia węchu, nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie)	zniekształcone widzenie kolorów	
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, utrata słuchu lub zaburzenie słuchu		
Zaburzenia serca			tachykardia		arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami i ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9).
Zaburzenia naczyniowe			rozszerzenie naczyń, niedociśnienie, omdlenia	zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność (w tym stan astmatyczny)		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	wymioty, bóle żołądka i jelit, bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia		zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny	zaburzenie czynności wątroby, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby	martwica wątroby (bardzo rzadko postępująca w zagrażającą życiu niewydolność wątroby) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, pokrzywka	reakcje wrażliwości na światło (patrz	wybroczyny, rumień wielopostacio	ostra uogólniona osutka

			punkt 4.4)	wy, rumień guzowaty, zespół Stevensa-Johnsona (mogący zagrażać życiu), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (mogąca zagrażać życiu)	krostkowa (AGEP)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśniowo-szkieletowe (np. ból kończyn, ból pleców, ból klatki piersiowej), bóle stawów	ból mięśni, zapalenie stawów, zwiększone napięcie i kurcze mięśni	osłabienie mięśni, zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna (głównie ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.4), nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenie czynności nerek	niewydolność nerek, krwimocz, występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.4), kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn miejscowy na wkłucie i infuzję (tylko przy podaniu dożylnym)	osłabienie, gorączka	obrzęk, pocenie się (nadmierna potliwość)		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	zwiększenie aktywności amylazy		zwiększenie znormalizowanego czasu protrombinowego (u pacjentów, którym

					podaje się antagonistów w witaminy K)
--	--	--	--	--	---------------------------------------

Poniższe działania niepożądane występują z większą częstotliwością w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie dożylne lub sekwencyjne (dożylne, a następnie doustne):

Często	wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka
Niezbędnie często	trombocytopenia, trombocytemia, splątanie i dezorientacja, omamy, parestezja i dyzestezja, ataki padaczkowe, zawroty głowy, zaburzenia wzroku, utrata słuchu, tachykardia, rozszerzenie naczyń, niedociśnienie, przejściowe zaburzenie czynności wątroby, żółtaczka, niewydolność nerek, obrzęk
Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, wstrząs anafilaktyczny, reakcje psychotyczne, migrena, zaburzenia nerwu węchu, upośledzenie słuchu, zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, martwica wątroby, wybroczyny, zerwanie ścięgna

Dzieci i młodzież

Występowanie wymienionej powyżej artropatii odnosi się do danych zgromadzonych w badaniach u osób dorosłych. U dzieci artropatia występowała często (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po przyjęciu 12 g prowadzi do wystąpienia lekkich objawów toksyczności. Ostre przedawkowanie po przyjęciu 16 g wywoływało ostrą niewydolność nerek.

Objawy przedawkowania to: zawroty głowy, drżenie, ból głowy, zmęczenie, drgawki, omamy, splątanie, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenie czynności nerek i wątroby oraz występowanie kryształów w moczu i krwimocz. Notowano przemijające działanie toksyczne na nerki.

Oprócz rutynowych działań ratunkowych, np. opróżnianie komór serca, a następnie podanie węgla aktywowanego, zaleca się monitorowanie czynności nerek, w tym pH moczu i – w razie konieczności – zakwaszanie moczu, aby zapobiec powstawaniu kryształów w moczu.

Leki zobojętniające kwas, zawierające wapń lub magnez, mogą teoretycznie zmniejszyć wchłanianie cyprofloksacyny po przedawkowaniu. Pacjenta należy dobrze nawodnić.

Tylko niewielka ilość cyprofloksacyny (<10%) jest eliminowana podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Należy kontrolować obraz EKG, gdyż może wystąpić wydłużenie odstępu QT.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony, kod ATC: J01 MA 02.

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze cyprofloksacyny, jako fluorochinolonowego leku przeciwbakteryjnego, wynika z hamowania zarówno topoizomerazy typu II (gyrazy DNA), jak i topoizomerazy IV, koniecznych do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA bakterii.

Związek farmakokinetyki z farmakodynamiką

Skuteczność zależy głównie od zależności między maksymalnym stężeniem w osoczu (C_{max}) i minimalnym stężeniem cyprofloksacyny hamującym wzrost danego drobnoustroju (MIC) oraz od zależności między polem pod krzywą (AUC) i MIC.

Mechanizm oporności

W warunkach *in vitro* oporność na cyprofloksacynę może rozwinąć się w wyniku wielostopniowych mutacji w genach kodujących docelowe miejsca działania: gyrazę DNA i topoisomerasę IV. Stopień oporności krzyżowej pomiędzy cyprofloksacyną a innymi fluorochinolonami wykazuje dużą zmienność. Pojedyncze mutacje nie muszą prowadzić do wystąpienia oporności klinicznej, ale wielokrotne mutacje zwykle powodują oporność kliniczną na wiele substancji czynnych z danej grupy lub na wszystkie z nich.

Mechanizmy oporności polegające na zaburzeniu barier przepuszczalności i (lub) czynnym usuwaniu substancji czynnej z wnętrza komórki, mogą mieć zmienny wpływ na wrażliwość na fluorochinolony, co zależy od właściwości fizykochemicznych poszczególnych substancji czynnych z danej grupy i powinowactwa do każdej z substancji czynnych układów transportujących. Wszystkie mechanizmy oporności *in vitro* występują powszechnie w wyodrębnionych szczepach wywołujących zakażenia. Na wrażliwość bakterii na cyprofloksacynę mogą wpływać mechanizmy oporności, inaktywujące inne antybiotyki, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste, np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz czynne usuwanie z komórki.

Występowała oporność plazmidowa kodowana przez geny qnr.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Wartości graniczne oddzielają szczepy wrażliwe od szczepów o średniej wrażliwości, a te z kolei od szczepów opornych:

Zalecenia EUCAST

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem*	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 1$ mg/l

¹ *Staphylococcus spp.* - wartości graniczne dla cyprofloksacyny dotyczą leczenia dużymi dawkami.

* Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem wyznaczono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych; są one niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko dla gatunków, dla których nie podano wartości granicznych specyficznych dla danego gatunku, a nie dla tych gatunków, dla których nie zaleca się badania wrażliwości.

Częstość występowania nabytej oporności niektórych gatunków drobnoustrojów może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Dlatego też, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności. W razie konieczności należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Podział poszczególnych gatunków na grupy według wrażliwości na cyprofloksacynę (dla gatunków *Streptococcus* patrz punkt 4.4).

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</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>Bakterie beztlenowe</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
GATUNKI, U KTÓRYCH NABYTA OPORNOŚĆ MOŻE STANOWIĆ PROBLEM
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</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>Bakterie beztlenowe</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
GATUNKI OPORNE
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>

<i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> Z wyjątkiem wymienionych powyżej
<u>Inne bakterie</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Wykazano skuteczność kliniczną wrażliwych szczepów w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania + Współczynnik oporności $\geq 50\%$ w jednym lub więcej krajów UE ($\\$): Naturalna średnia wrażliwość bakterii bez nabytych mechanizmów oporności (1): Przeprowadzono badania na zwierzętach doświadczalnych, u których wywołano zakażenie podając drogą wziewną przetrwalniki <i>Bacillus anthracis</i>; badania te wykazały, że rozpoczęcie antybiotykoterapii wkrótce po kontakcie chroni przed wystąpieniem choroby, jeżeli leczenie trwa do czasu zmniejszenia się liczby przetrwalników w organizmie poniżej dawki zakażającej. Zalecenia dotyczące stosowania u ludzi przygotowano głównie na podstawie danych wrażliwości <i>in vitro</i> oraz danych z badań na zwierzętach w połączeniu z ograniczoną liczbą danych ze stosowania u ludzi. Uważa się, że dwumiesięczne podawanie osobom dorosłym cyprofloksacyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę skutecznie zapobiega zakażeniu węglikiem u ludzi. Lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę krajowe i (lub) międzynarodowe dokumenty określające wspólne stanowisko na temat leczenia węglika. (2): Metycylinooporne szczepy <i>S. aureus</i> są bardzo często odporne na fluorochinolony. Współczynnik występowania oporności na metycylinę u wszystkich gatunków gronkowca wynosi około 20 do 50% i jest zwykle większy u szczepów wyizolowanych z zakażeń szpitalnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym wlewie cyprofloksacyny średnie maksymalne stężenie w surowicy osiągano pod koniec wlewu. Farmakokinetyka cyprofloksacyny była liniowa w zakresie dawek do 400 mg, podawanych dożylnie.

Porównanie parametrów farmakokinetycznych w schemacie dawkowania dożylnie dwa razy na dobę i trzy razy na dobę nie wykazało kumulacji cyprofloksacyny ani jej metabolitów.

Po 60-minutowym wlewie 200 mg cyprofloksacyny lub podaniu doustnym 250 mg cyprofloksacyny co 12 godzin pola pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu (AUC) były porównywalne.

60-minutowy wlew 400 mg cyprofloksacyny co 12 godzin był równoważny biologicznie dawce doustnej wynoszącej 500 mg co 12 godzin pod względem wartości AUC.

Po 60-minutowym wlewie dożylnym 400 mg, podawanym co 12 godzin, uzyskano wartość C_{max} zbliżoną do wartości dla dawki doustnej wynoszącej 750 mg.

60-minutowy wlew 400 mg cyprofloksacyny co 8 godzin był pod względem wartości AUC równoważny dawce doustnej wynoszącej 750 mg podawanej co 12 godzin.

Dystrybucja

Cyprofloksacyna w niewielkim (20-30%) stopniu wiąże się z białkami. Cyprofloksacyna występuje w osoczu głównie w postaci niezjonizowanej i charakteryzuje ją duża objętość dystrybucji w stanie równowagi, wynosząca 2-3 l/kg masy ciała. Cyprofloksacyna osiąga wysokie stężenia w różnych tkankach, takich jak: płuca (płyn nabłonkowy, makrofagi pęcherzykowe, tkanka biopsyjna), zatoki, zmiany zapalne (płyn w pęcherzach indukowanych kantarydyną) i układ moczowo-płciowy (mocz, gruczoł krokowy, endometrium), w których całkowite stężenia przekraczają stężenia w osoczu.

Metabolizm

Stwierdzono małe stężenia czterech metabolitów, które zidentyfikowano jako: deetylenocyprofloksacyna (M1), sulfocyprofloksacyna (M2), oksocyprofloksacyna (M3) i formylocyprofloksacyna (M4). Metabolity te wykazują działanie przeciwbakteryjne *in vitro*, ale w mniejszym stopniu niż związek macierzysty.

Cyprofloksacyna umiarkowanie hamuje izoenzymy 1A2 CYP 450.

Wydalanie

Cyprofloksacyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej, zarówno przez nerki, jak i w mniejszym stopniu z kałem.

Wydalanie cyprofloksacyny (% dawki)		
	Podawanie dożylnie	
	Mocz	Kał
Cyprofloksacyna	61,5	15,2
Metabolity (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

Klirens nerkowy wynosi od 180 do 300 ml/kg/h, a całkowity klirens wynosi od 480 do 600 ml/kg/h. Cyprofloksacyna podlega zarówno przesączaniu kłębkowemu, jak i wydzielaniu kanalikowemu. Ciężkie zaburzenie czynności nerek prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania cyprofloksacyny do 12 godzin.

Klirens pozanerkowy cyprofloksacyny jest głównie wynikiem aktywnego wydzielania jelitowego i przemian metabolicznych. 1% dawki jest wydzielane drogą żółciową. Cyprofloksacyna występuje w dużych stężeniach w żółci.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów z populacji dziecięcej są ograniczone.

W badaniu z udziałem dzieci wartości C_{max} i AUC nie były zależne od wieku (w wieku powyżej jednego roku). Nie obserwowano zauważalnego zwiększenia wartości C_{max} i AUC po podaniu wielokrotnym (10 mg/kg mc. trzy razy na dobę).

U 10 dzieci z ciężką posocznicą, wartość C_{max} wynosiła 6,1 mg/l (przedział 4,6-8,3 mg/l) po 1-godzinnej infuzji dożylniej w dawce 10 mg/kg mc. u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, a u dzieci w wieku od 1 do 5 lat wynosiła 7,2 mg/l (przedział 4,7-11,8 mg/l). Wartości AUC w danych grupach wiekowych wynosiły odpowiednio 17,4 mg·h/l (przedział 11,8-32,0 mg·h/l) i 16,5 mg·h/l (przedział 11,0-23,8 mg·h/l).

Wartości te mieszczą się w zakresie opisywanym dla osób dorosłych podczas podawania leku w dawkach terapeutycznych. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną u pacjentów z populacji dziecięcej z różnymi zakażeniami, przewidywany średni okres półtrwania u dzieci wynosi około 4-5 godzin, a dostępność biologiczna zawiesiny doustnej mieści się w zakresie od 50 do 80%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Podobnie jak wiele innych chinolonów, cyprofloksacyna działa fototoksycznie u zwierząt, jeśli stopień narażenia na jej działanie ma znaczenie kliniczne. Dane dotyczące fotomutagenności i fotorakotwórczości wskazują na niewielkie działanie fotomutagenne i fotorakotwórcze

cyprofloksacyny *in vitro* oraz w badaniach na zwierzętach. Działanie to było porównywalne z działaniem innych inhibitorów gyrazy.

Badania tolerancji dotyczące wpływu na stawy

Tak jak inne inhibitory gyrazy, cyprofloksacyna powoduje uszkodzenie obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt. Zakres uszkodzenia chrząstki stawowej waha się w zależności od wieku, gatunku i dawki; uszkodzenie można zmniejszyć przez odciążenie stawów. Badania u dojrzałych zwierząt (szczur, pies) nie wykazały zmian w chrząstce stawowej. W badaniu na młodych psach rasy beagle cyprofloksacyna w dawkach terapeutycznych powodowała po dwóch tygodniach stosowania ciężkie zmiany stawowe, które utrzymywały się jeszcze po upływie 5 miesięcy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mleczan sodu, sodu chlorek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodność występuje z roztworami do infuzji, które w pH właściwym dla produktu Cipronex (tj. 3,5–4,6) są niestabilne zarówno fizycznie jak i chemicznie (np. penicylina i roztwory heparyny). Dotyczy to mieszania roztworów o odczynie zdecydowanie alkalicznym. Oznaką niezgodności roztworów są: m.in. zmiana barwy roztworu, zmętnienie, wytrącanie się osadu.

Produkt Cipronex roztwór do infuzji można mieszać z następującymi roztworami do wlewów dożylnych: fizjologicznym roztworem chlorku sodu, roztworem Ringera, mleczanowym roztworem Ringera, 5% i 10% roztworem glukozy, 10% roztworem fruktozy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Produkt Cipronex roztwór do infuzji w połączeniu ze zgodnymi płynami infuzyjnymi jest trwały w temperaturze pokojowej przez 28 dni. Po otwarciu pojemnika okres trwałości produktu ulega skróceniu, dlatego zalecane jest szybkie zużycie roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Chronić przed działaniem par i gazów aktywnych chemicznie lub o intensywnym zapachu. Roztwór jest wrażliwy na działanie światła, dlatego pojemnik należy wyjąć z opakowania bezpośrednio przed użyciem. Jeżeli lek jest narażony na działanie światła dziennego w sposób ciągły dłużej niż przez 3 dni, nie gwarantuje się jego pełnej skuteczności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki polietylenowe o pojemności 100 ml zawierające 50 ml lub 100 ml roztworu.

Pojemniki polietylenowe o pojemności 250 ml zawierające 200 ml roztworu.

Na pojemnikach wytłoczone są numer serii i termin ważności.

Każdy pojemnik ma końcówkę w kształcie motylka służącą do podłączenia zestawu do infuzji.

Pojemniki polietylenowe umieszczone są wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Pojemnik po sprawdzeniu szczelności należy podłączyć do aparatu z igłą dwukanałową. Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty i nie zawiera cząstek nierozpuszczalnych. Nie należy stosować produktu w razie wystąpienia widocznych zmian w roztworze.

Z uwagi na wrażliwość roztworu do infuzji na światło, pojemniki infuzyjne należy wyjąć z opakowania dopiero tuż przed użyciem. Gwarantuje się całkowitą skuteczność w świetle dziennym przez okres trzech dni. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Półplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9488

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.07.2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013 -06- 13