

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprinol, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (1 ampulka) zawiera 100 mg cyprofloksacyny (*Ciprofloxacinum*).

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg cyprofloksacyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma barwę żółtozieloną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ciprinol jest wskazany do leczenia następujących zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1). Przed rozpoczęciem terapii należy zwrócić szczególną uwagę na dostępne informacje dotyczące oporności na cyprofloksacynę.

Dorośli

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne:
 - zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płucW zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc produkt Ciprinol należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.
- zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzenie oskrzeli
- pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie spowodowane przez bakterie Gram-ujemne.
- Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego.
W niepowikłanym ostrym zapaleniu pęcherza moczowego produkt Ciprinol należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.
- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Powikłane zakażenia układu moczowego.
- Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Zakażenia układu moczowo-płciowego:
 - rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy, wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*
 - zapalenie jądra i najądrza, w tym wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*
 - zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania etiologii rzeżączkowej wyżej wymienionych zakażeń układu moczowo-płciowego, należy uzyskać informację dotyczącą lokalnego rozpowszechnienia oporności *Neisseria gonorrhoeae* na cyprofloksacynę oraz potwierdzić wrażliwość odpowiednimi badaniami laboratoryjnymi.

- 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.
- Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

Cyprofloksacynę można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią z gorączką, która przypuszczalnie jest skutkiem zakażenia bakteryjnego.

Dzieci i młodzież

- Zakażenia płucno-oskrzelowe wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.
- Powikłane zakażenia układu moczowego i ostre 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).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 wstępnym leczeniu dożylnym można zmienić leczenie na doustne, tabletkami, jeżeli lekarz uzna to za wskazane ze względów klinicznych. Należy jak najszybciej zmienić drogę podania z dożylnej na doustną.

W przypadkach ciężkich zakażeń lub jeśli pacjent nie może przyjąć tabletki doustnie (np. pacjenci żywieni pozajelitowo) zaleca się rozpoczęcie leczenia podaniem cyprofloksacyny dożylnie, aż do czasu, gdy będzie można rozpocząć 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 lekami 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		Dawkowanie	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, szczególnie spowodowane przez bakterie Gram-ujemne	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	od 28 dni do 3 miesięcy
Zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4)	Powikłane zakażenia układu moczowego i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 21 dni, w szczególnych przypadkach (np. ropień) może być kontynuowane powyżej 21 dni
	Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	2 do 4 tygodni (ostre)
Zakażenia narządów płciowych	Zapalenie jądra i najądrza, zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym przypadki wywołane przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	co najmniej 14 dni
Zakażenia układu pokarmowego i zakażenia w obrębie jamy brzusznej	Biegunka wywołana przez bakterie, w tym przez <i>Shigella spp.</i> inne niż <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1, oraz leczenie empiryczne ciężkiej 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 wywołane przez bakterie Gram-ujemne		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 do 400 mg 3 razy na dobę	maksymalnie 3 miesiące
Pacjenci z neutropenią z gorączką o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej. 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 trwania neutropenii
Płucna postać węglik (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe; jeśli podejrzewa się lub potwierdzi kontakt z laseczką węglik, 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	Dawkowanie	Całkowity czas trwania leczenia (w tym jak najszybsza zmiana na leczenie doustne)
Zakażenia płucno-oskrzelowe wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą	10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę	10 do 14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego i ostre 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 węglik (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe; jeśli podejrzewa się lub potwierdzi kontakt z laseczką węglik, 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.

Zaburzenia czynności 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
>60	<124	Patrz typowe dawkowanie
30-60	124-168	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 zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Przed użyciem należy obejrzyć produkt leczniczy Ciprinol. Nie podawać w przypadku stwierdzenia zmętnienia.

Cyprofloksacynę należy podawać w infuzji dożylnej.

Czas trwania infuzji u dzieci wynosi 60 minut.

Pacjentom dorosłym cyprofloksacynę w dawce 400 mg podaje się w infuzji trwającej 60 minut, a cyprofloksacynę w dawce 200 mg - w infuzji trwającej 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 na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanidyny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy unikać stosowania cyprofloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów cyprofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

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

Monoterapia cyprofloksacyną nie jest przeznaczona do leczenia ciężkich zakażeń ani żadnych 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

Rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywoływane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Z tego też powodu należy stosować cyprofloksacynę w leczeniu rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy dopiero po upewnieniu się, że nie zostało ono wywołane przez oporne na cyprofloksacynę szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.

W przypadku zapalenia najądrza i jądra, a także zapalenia narządów miednicy mniejszej, empiryczne stosowanie cyprofloksacyny należy rozważać jedynie w połączeniu z innym lekiem przeciwbakteryjnym (np. cefalosporyną), chyba że pewne jest, iż nie zostało ono wywołane przez

oporne na cyprofloksacynę szczepy *Neisseria gonorrhoeae*. W przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej po trzech dniach terapii należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Zakażenia układu moczowego

Oporność *Escherichia coli* - najczęstszego patogenu zakażeń układu moczowego - na fluorochinolony jest zmienna w Unii Europejskiej. Zaleca się uwzględnienie lokalnego profilu oporności *Escherichia coli* na fluorochinolony.

Należy się spodziewać, że pojedyncza dawka cyprofloksacyny, jaką można stosować w leczeniu niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u kobiet przed menopauzą, będzie mniej skuteczna niż dłuższe leczenie. Wszystko to należy szczególnie wziąć pod uwagę, w związku z narastającą opornością *Escherichia coli* na chinolony.

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 lekami przeciwbakteryjnymi zgodnie z wynikami badań mikrobiologicznych.

Płucna postać wąglika

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 kierować się narodowymi i (lub) międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia wąglika.

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 (patrz punkt 4.8).

Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy

Badania kliniczne obejmowały dzieci i młodzież w wieku od 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 szczególnie 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 szczególnie 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.

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy organizmu (mięśniowo-szkieletowy, nerwowy, psychiczny i zmysły). Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych jakiegokolwiek ciężkiego działania niepożądanego należy niezwłocznie przerwać stosowanie cyprofloksacyny, a pacjentom należy zalecić skontaktowanie się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

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.

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna (zwłaszcza, ale nie tylko, ścięgna Achillesa), czasami obustronne, może wystąpić już w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu leczenia chinolonami i fluorochinolonami, a ich występowanie zgłaszano nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Ryzyko zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest większe u starszych pacjentów, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów po przeszczepie narządu miąższowego oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia ścięgna (np. bolesny obrzęk, stan zapalny) należy przerwać leczenie cyprofloksacyną i rozważyć alternatywne leczenie. Chorą kończynę (chore kończyny) należy odpowiednio leczyć (np. unieruchomienie). Jeśli wystąpią objawy choroby ścięgien, nie należy stosować kortykosteroidów.

Pacjenci z miastenią

Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią z powodu możliwości nasilenia się objawów (patrz punkt 4.8).

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności zastawki aortalnej i mitralnej. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8).

Dlatego fluorochinolony należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz po rozważeniu innych opcji terapeutycznych u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku tętniaka albo wrodzonej choroby zastawki serca lub u pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty albo chorobą zastawki serca lub w przypadku:

- występowania innych czynników predysponujących do wystąpienia zarówno tętniaka i rozwarstwienia aorty, jak i niedomykalności zastawki serca oraz narażonych na ich wystąpienie (np. zaburzenia tkanki łącznej, takie jak zespół Marfana lub zespół Ehlersa-Danlosa, zespół Turnera, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów) lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty (np. zapalenie tętnic Takayasu lub olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

Ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty oraz ich pęknięcia może być także wyższe u pacjentów leczonych jednocześnie układowymi kortykosteroidami.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem na oddziale ratunkowym w przypadku nagłego wystąpienia bólu brzucha, klatki piersiowej lub pleców.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku ostrych duszności, pojawienia się kołatania serca lub obrzęku jamy brzusznej czy kończyn dolnych.

Nadwrażliwość na światło

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

Zaburzenia widzenia

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie skontaktował się z okulistą w razie wystąpienia zaburzeń widzenia lub jakichkolwiek zaburzeń związanych z oczami.

Ośrodkowy układ nerwowy

Wiadomo, że cyprofloksacyna, podobnie jak inne chinolony, może wywoływać drgawki lub obniżać próg drgawkowy. Notowano przypadki 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).

Reakcje psychotyczne

Nawet po pierwszym podaniu cyprofloksacyny mogą wystąpić reakcje psychotyczne. Rzadko depresja lub psychoza mogą rozwinąć się do stadium myśli samobójczych, mogących prowadzić do prób samobójczych lub samobójstwa. W przypadku wystąpienia depresji, reakcji psychotycznych, myśli lub zachowań samobójczych należy przerwać stosowanie cyprofloksacyny.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoculicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentom leczonym cyprofloksacyną należy doradzić, aby przed kontynuacją leczenia poinformowali lekarza, jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie nieodwracalnej choroby (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia serca

Fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół długiego odstępu QT,
- jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstę QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpсихotyczne),
- niewyrównane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia),
- choroba serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstę QT. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę, w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 „Pacjenci w podeszłym wieku” oraz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Dysglykemia

Jak podczas stosowania wszystkich chinolonów, opisywano zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym zarówno hipoglikemię, jak i hiperglikemię (patrz punkt 4.8), zwykle u pacjentów w podeszłym wieku chorych na cukrzycę poddawanych jednocześnie leczeniu doustnym lekiem hipoglikemizującym (np. glibenklamidem) albo insuliną. Opisywano przypadki śpiączki hipoglikemicznej. U chorych na cukrzycę zaleca się uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

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 i 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 konieczna jest modyfikacja dawki, jak opisano w punkcie 4.2, w celu uniknięcia działań niepożądanych związanych z kumulacją 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, żółtaczka, 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 ryzykiem. Wówczas należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi 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, klozapina,

olanzapina, ropinirol, tyzanidyna, duloksetyna, agomelatyna). 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). Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanidyny jest przeciwwskazane.

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 próbkach pobranych od pacjentów leczonych aktualnie cyprofloksacyną.

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

Odnotowano przypadki występowania miejscowych odczynów w miejscu wstrzyknięcia dożylnego podczas dożylnego podawania cyprofloksacyny. Reakcje te są częstsze, jeżeli infuzja trwa 30 minut lub krócej. Mogą się pojawiać jako miejscowy odczyn na skórze, który ustępuje wkrótce po zakończeniu infuzji. Nie ma przeciwwskazań do kolejnego podawania dożylnego, o ile odczyn nie nawraca lub nie nasila się.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych leków na cyprofloksacynę

Leki wydłużające odstęp QT

Cyprofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkt 4.4).

Probenecyd

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

Metoklopramid

Metoklopramid przyspiesza wchłanianie cyprofloksacyny podawanej doustnie, co powoduje szybsze osiągnięcie jej maksymalnego stężenia w osoczu. Nie zaobserwowano wpływu na biodostępność cyprofloksacyny.

Omeprazol

Przyjmowanie cyprofloksacyny razem z omeprazolem powoduje nieznaczne zmniejszenie wartości C_{max} i AUC cyprofloksacyny.

Wpływ cyprofloksacyny na inne leki

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 leki, 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 podawania cyprofloksacyny i cyklosporyny obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. U tych pacjentów konieczne jest zatem częste (dwa razy w tygodniu) oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy.

Antagoniści witaminy K

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny z antagonistami witaminy K może nasilać ich 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.

Duloksetyna

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne stosowanie duloksetyny wraz z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP450 1A2, takimi jak fluwoksamina, może powodować zwiększenie AUC oraz $C_{\max}$ duloksetyny. Pomimo, że brak danych na temat możliwych interakcji tego leku z cyprofloksacyną, jednak podczas jednoczesnego stosowania można się spodziewać podobnego działania, jak opisane powyżej.

Ropinirol

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

Lidokaina

U zdrowych ochotników wykazano, że jednoczesne podanie lidokainy z cyprofloksacyną, umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP450 1A2, zmniejsza o 22% klirens lidokainy podawanej dożylnie. Chociaż lidokaina była dobrze tolerowana, podczas jednoczesnego podawania 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-demetyloklozapiny 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 zdrowych ochotników po doustnym podaniu 50 mg sildenafilu i 500 mg cyprofloksacyny nastąpiło około dwukrotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC sildenafilu. Dlatego należy zachować ostrożność przepisując cyprofloksacynę jednocześnie z sildenafilem i wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści.

Agomelatyna

Badania kliniczne wykazały, że fluwoksamina, będąca silnym inhibitorem izoenzymu CYP450 1A2, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny powodując 60-krotne zwiększenie narażenia na agomelatynę. Mimo, że brak danych klinicznych wskazujących na interakcję cyprofloksacyny, będącej umiarkowanym inhibitorem CYP450 1A2, można spodziewać się podobnego działania podczas jednoczesnego podawania z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4 „Cytochrom P450”).

Zolpidem

Jednoczesne podawanie z cyprofloksacyną może zwiększać stężenie zolpidemu we krwi; nie zaleca się jednoczesnego stosowania.

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 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 leczniczy 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.

Karmienie piersią

Cyprofloksacyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z ryzykiem uszkodzenia chrząstek stawów nie należy stosować cyprofloksacyny w okresie karmienia piersią.

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 i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i biegunka, 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 $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Nadkażenia grzybicze			

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Niedokrwistość Neutropenia Leukocytoza Małopłytkowość Trombocytemia	Niedokrwistość hemolityczna Agranulocytoza Pancytopenia (zagrożająca życiu) Hamowanie czynności szpiku kostnego (zagrożające życiu)	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne Obrzęk alergiczny lub naczynioruchowy	Reakcje anafilaktyczne Wstrząs anafilaktyczny (zagrożający życiu – patrz punkt 4.4) Zespół choroby posurowiczej	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)		Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)
Zaburzenia psychiczne*		Nadmierna aktywność psychomotoryczna Pobudzenie	Splątanie i dezorientacja Stany lękowe Niezwyczajne sny Depresja (mogąca prowadzić do myśli samobójczych albo myśli lub prób samobójczych i samobójstwa, patrz punkt 4.4) Omamy	Reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do myśli samobójczych albo myśli lub prób samobójczych i samobójstwa, patrz punkt 4.4)	Mania, hipomania
Zaburzenia układu nerwowego*		Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia snu	Parestezje Dyzestezje Niedoczulica Drżenie	Migrena Zaburzenia koordynacji Zaburzenia chodu	Neuropatia obwodowa i olineuropatia (patrz punkt 4.4)

		Zaburzenia smaku	Drgawki (w tym stan padaczkowy, patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Zaburzenia węchu Nadciśnienie wewnątrz-czaszkowe i guz rzekomy mózgu	
Zaburzenia oka*			Zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie)	Zaburzenia widzenia barw	
Zaburzenia ucha i błędnika*			Szumy uszne Utrata słuchu lub zaburzenia słuchu		
Zaburzenia serca**			Tachykardia		Komorowe zaburzenia rytmu i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9)
Zaburzenia naczyniowe**			Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie Omdlenia	Zapalenie naczyń	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność (w tym stan astmatyczny)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka	Wymioty Bóle żołądka i jelit oraz bóle brzucha Niestrawność Wzdęcia	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.4)	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zaburzenia czynności wątroby	Martwica wątroby (bardzo rzadko)	

		Zwiększenie stężenia bilirubiny	Żółtaczkacholestatyczna Zapalenie wątroby	prowadząca do zagrażającej życiu niewydolności wątroby, patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Pokrzywka	Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Wybroczyny Rumień wielopostaciowy Rumień guzowaty Zespół Stevensa-Johnsona (mogący zagrażać życiu) Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (mogące zagrażać życiu)	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis) Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*		Bóle mięśniowo-szkieletowe (np. ból kończyn, pleców, klatki piersiowej) Bóle stawów	Bóle mięśni Zapalenie stawów Zwiększone napięcie mięśniowe i kurcze mięśni	Oslabienie siły mięśni Zapalenie ścięgna Zerwanie ścięgna (głównie ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.4) Zaostrzenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenia czynności nerek	Niewydolność nerek Krwiomocz Krystaluria (patrz punkt 4.4) Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Odczyn miejscowy na wkłucie i infuzję (tylko przy	Oslabienie Gorączka	Obrzęk Potliwość (nadmierna potliwość)		

	podaniu dożylnym)				
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	Zwiększenie aktywności amylazy		Zwiększenie wartości INR (u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K)

* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki długotrwałych (utrzymujących się przez miesiące lub lata), zaburzających sprawność i potencjalnie nieodwracalnych ciężkich działań niepożądanych leku, wpływających na różne, czasami liczne układy i narządy oraz zmysły (w tym takie działania, jak zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgna, ból stawów, ból kończyn, zaburzenia chodu, neuropatie związane z parestezjami i nerwobólami, zmęczenie, objawy psychiatryczne (w tym zaburzenia snu, lek, ataki paniki, depresja i myśli samobójcze), zaburzenia pamięci i koncentracji, zaburzenia słuchu, wzroku, smaku i węchu) (patrz punkt 4.4).

** U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.4).

Poniższe działania niepożądane występują z większą częstością w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie dożylnie lub sekwencyjne (dożylnie, a następnie doustnie):

Często	wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka
Niezbyt często	trombocytopenia, trombocytemia, splątanie i dezorientacja, omamy, parestezje i dyzestezje, napady padaczkowe, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, utrata słuchu, tachykardia, rozszerzenie naczyń, niedociśnienie, przemijające zaburzenia czynności wątroby, żółtaczką zastoinową, niewydolność nerek, obrzęk
Rzadko	pancytopenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, wstrząs anafilaktyczny, reakcje psychotyczne, migrena, zaburzenia węchu, zaburzenia słuchu, zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, martwica wątroby, wybroczyny, zerwanie ścięgna

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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, zaburzenia czynności nerek i wątroby oraz występowanie kryształów w moczu i krwiomocz. Notowano przemijające działanie toksyczne na nerki.

Oprócz rutynowych działań ratunkowych, jak płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywnego, zaleca się monitorowanie czynności nerek, w tym pH moczu i - w razie konieczności - zakwaszanie moczu, aby zapobiec powstawaniu kryształów w moczu. Pacjenta należy dobrze nawodnić. Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające wapń i magnez mogą teoretycznie zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny po przedawkowaniu.

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

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Ze względu na możliwe wydłużenie odstępu QT pacjenta należy monitorować za pomocą EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony, kod ATC: J01MA02.

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.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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 topoizomerazę 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 klinicznych. 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 i od szczepów opornych.

Drobnoustroje	Wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Wartości graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

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
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
Bakterie beztlenowe <i>Mobiluncus</i>
Inne bakterie <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus spp.*</i> (2)
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter spp.</i> +* <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
Bakterie beztlenowe <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
GATUNKI OPORNE
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie beztlenowe <i>Z wyjątkiem wymienionych powyżej</i>
Inne bakterie <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 ciprofloksacyny 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 oporne 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 dożylniej infuzji cyprofloksacyny średnie maksymalne stężenie w surowicy występowało pod koniec infuzji. 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-minutowej infuzji 200 mg cyprofloksacyny lub po podawaniu doustnym 250 mg cyprofloksacyny co 12 godzin pola pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu (AUC) były porównywalne.

60-minutowa infuzja 400 mg cyprofloksacyny co 12 godzin była równoważna pod względem wartości AUC dawce doustnej wynoszącej 500 mg co 12 godzin.

Po 60-minutowej infuzji dożylniej 400 mg, podawanej co 12 godzin, uzyskano wartość C_{max} zbliżoną do wartości dla dawki doustnej wynoszącej 750 mg.

60-minutowa infuzja 400 mg cyprofloksacyny co 8 godzin była pod względem wartości AUC równoważna 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 niejonizowanej 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 (M_1), sulfocyprofloksacyna (M_2), oksocyprofloksacyna (M_3) i formocyprofloksacyna (M_4). Metabolity te wykazują działanie przeciwbakteryjne *in vitro*, ale w mniejszym stopniu niż związek macierzysty. Cyprofloksacyna umiarkowanie hamuje izoenzym CYP450 1A2.

Eliminacja

Cyprofloksacyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej, zarówno przez nerki, jak i, w mniejszym stopniu, z kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około od 4 do 7 godzin.

Wydalanie cyprofloksacyny (% dawki)		
	Podanie dożylne	
	Mocz	Kał
Cyprofloksacyna	61,6	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 kłębuszkowemu, 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 dzieci i młodzieży 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 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

Kwas mlekowy
Kwas solny stężony
Disodu edetynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Jeśli zgodność z innymi roztworami (lekami) nie została potwierdzona, roztwór do infuzji musi być zawsze podawany oddzielnie. Widocznymi objawami niezgodności są, np. osad, zmętnienie i odbarwienie.

Niestabilność pojawia się w przypadku wszystkich roztworów do infuzji (leków), które są nietrwałe fizycznie lub chemicznie przy wartości pH tych roztworów (np. penicyliny, roztwory heparyny),

zwłaszcza w połączeniu z roztworami dostosowanymi do alkalicznego pH (pH roztworów ciprofloksacyny: 3,9-4,5).

6.3 Okres ważności

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane zawierające po 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 10 mg/ml.

Tekturowe pudełko zawiera 5 ampulek z koncentratem, zawierającym 100 mg ciprofloksacyny w 10 ml.

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

Roztwór do infuzji należy sporządzić bezpośrednio przed podaniem.

Roztwór do infuzji jest zgodny z 0,9% (fizjologicznym) roztworem NaCl, roztworem Ringera, roztworem Hartmanna (roztwór Ringera z mleczanem), 5% lub 10% roztworem glukozy, 10% roztworem fruktozy, 5% roztworem glukozy z 0,225% NaCl lub 0,45% NaCl.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy przed użyciem rozcieńczyć odpowiednim płynem infuzyjnym. Minimalna objętość wynosi 50 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0663

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 lutego 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.02.2025