

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyprofloksacyna Infomed, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy worek zawiera 2 mg/ml cyprofloksacyny w postaci mleczanu (*Ciprofloxacinum*).

Każdy worek 100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg cyprofloksacyny w postaci mleczanu.

Każdy worek 200 ml roztworu do infuzji zawiera 400 mg cyprofloksacyny w postaci mleczanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

- Glukoza (patrz punkt 4.4)
  - Worek 100 ml: zawiera 5 g glukozy (patrz punkt 4.4)
  - Worek 200 ml: zawiera 10 g glukozy (patrz punkt 4.4)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, prawie bezbarwny do lekko żółtawego roztwór

pH roztworu do infuzji wynosi od 3,5 do 4,6. Osmolalność roztworu wynosi około 310 mOsm/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Cyprofloksacyna Infomed, 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.
- Zakażenie układu płciowego

- Zapalenie jądra i najądrza, w tym przypadki wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym przypadki wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.
- 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 węglik (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

Cyprofloksacyna może być stosowana u pacjentów z neutropenią, u których występuje gorączka, o której przyczynę podejrzewamy zakażenie bakteryjne.

#### Dzieci i młodzież

- Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*.
- Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Płucna postać węglik (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**

### 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 przejść na leczenie doustne tabletkami lub zawiesiną, jeżeli lekarz uzna je za wskazane ze względów klinicznych. Należy jak najszybciej przejść z leczenia dożylnego na terapię doustną.

W przypadkach ciężkich zakażeń lub jeśli pacjent nie może przyjąć tabletki doustnie (np. pacjent żywiony pozajelitowo) zaleca się rozpoczęcie leczenia poprzez dożylną podanie cyprofloksacyny, aż do możliwości przejścia 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 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		Dawka dobowa w miligramach	Całkowity czas leczenia (w tym zmiana na terapię doustną)
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	Ostre nasilenie 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 przypadkach (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 tygodni (ostre)
Zakażenia narządów Płciowych	Zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej	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</i> spp. 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 do 400 mg 3 razy na dobę	maksymalnie 3 miesiące
Leczenie Pacjenci z neutropenią, o której wywołanie podejrzane jest zakażenie bakteryjne.		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg	Leczenie należy kontynuować przez cały

Wskazania	Dawka dobowa w miligramach	Całkowity czas leczenia (w tym zmiana na terapię doustną)
Cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.	3 razy na dobę	okres występowania neutropenii.
Płucna postać węglika, zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie u pacjentów wymagających leczenia pozajelitowego.  W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węglika 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 dobowa w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym jak najszybsza zmiana na terapię doustną)
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 węglika, w profilaktyce oraz leczeniu u pacjentów wymagających leczenia pozajelitowego.  W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węglika 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 <sup>2</sup> ]	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 Cyprofloksacyna Infomed 2 mg/ml, roztwór do infuzji. Nie podawać w przypadku stwierdzenia zmętnienia.

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

U pacjentów dorosłych czas trwania infuzji wynosi 60 minut dla 400 mg produktu Cyprofloksacyna Infomed 2 mg/ml, roztwór do infuzji i 30 minut dla 200 mg produktu Cyprofloksacyna Infomed 2 mg/ml, roztwór do infuzji. Powolna infuzja do dużego naczynia żylnego zminimalizuje dyskomfort pacjenta i zmniejszy ryzyko podrażnienia żył.

Roztwór do infuzji może być podawany bezpośrednio lub po zmieszaniu z innym zgodnym roztworem do infuzji (patrz punkt 6.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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**

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

Monoterapia cyprofloksacyną nie jest odpowiednia do leczenia ciężkich zakażeń ani zakażeń, które mogą być wywołane przez bakterie Gram-dodatnie i beztlenowe. W takich zakażeniach cyprofloksacynę należy podawać 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*.

W leczeniu zapalenia jądra i najądrza oraz zapalenia narządów miednicy cyprofloksacynę należy podawać z innym lekiem przeciwbakteryjnym, chyba że pewne jest, że zakażenie nie jest wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae* odporne na cyprofloksacynę. Jeśli po 3 dniach leczenia nie zaobserwuje się klinicznej poprawy, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

#### Zakażenia układu moczowego

Oporność na fluorochinolony szczepów *Escherichia coli* – najczęstszego patogenu towarzyszącemu zakażeniom układu moczowego – jest różna dla poszczególnych krajów Unii Europejskiej. Lekarze przepisujący powinni brać pod uwagę lokalną powszechność występowania oporności szczepów *Escherichia coli* na fluorochinolony.

#### 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.

#### Plucna postać węglika

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 węglika.

#### 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 ślełą 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 decyzję 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 i 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. Ryzyko zaburzeń ścięgien może być podwyższone 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 chinolony wywołują drgawki lub obniżają próg drgawkowy. 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 zachowania autoagresywne. 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 obciążonych czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT,
- równoczesne przyjmowanie leków wydłużających odstęp QT (np. leki przeciwyrtmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne),
- nieskorygowane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia),
- choroby serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą bardziej wrażliwi na leczenie wydłużające odstęp QT. W związku z tym należy zachować ostrożność w trakcie leczenia fluorochinolonami, w tym cyprofloksacyną w tych grupach pacjentów.

(Patrz punkt 4.2 Pacjenci w podeszłym wieku i punkty 4.5, 4.8, 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 i unikać nadmiernej zasadowości moczu.

#### Zaburzona czynność nerek

Ponieważ cyprofloksacyna jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki wymagane jest dostosowanie dawki u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek jak opisano w punkcie 4.2 w celu uniknięcia nasilenia działań niepożądanych w wyniku 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, 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 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, klozapina, ropinirol, tyzanidyna). 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

Odnotowano przypadki występowania miejscowych odczynów w miejscu wstrzyknięcia dożylnego



podczas dożylnego podawania cyprofloksacyny. Reakcje te są częstsze, jeżeli czas infuzji wynosi 30 minut lub krócej. Mogą się pojawiać na skórze w postaci miejscowego odczynu, który ustępuje wkrótce po zakończeniu infuzji. Nie ma przeciwwskazań do dalszego podawania dożylnego, o ile odczyn nie nawraca i nie nasila się.

#### Obciążenie glukozą

Cyprofloksacyna Infomed, 2 mg/ml, roztwór do infuzji zawiera 5 g glukozy w 100 ml roztworu do infuzji i 10 g w 200 ml roztworu do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

U pacjentów z rzadko występującym zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Oddziaływanie innych produktów leczniczych na cyprofloksacynę

##### Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Cyprofloksacyna jak inne fluorochinolony powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów stosujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpiersieniowe 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.

##### Omeprazol

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i proktów leczniczych zawierających 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 podawania cyprofloksacyny i cyklosporyny obserwowano przejściowe 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 fluorochinolonu 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, fenoprokumon lub fluindion) zaleca się częste kontrole wartości INR.

### Glibeklamid

W szczególnych przypadkach jednoczesne przyjmowanie cyprofloksacyny oraz glibeklamidu może nasilać działanie glibeklamidu (hipoglikemia).

### 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 (patrz punkt 4.4).

### Lidokaina

U zdrowych osób wykazano, że jednoczesne podanie lidokainy z cyprofloksacyną, umiarkowanego inhibitora izoenzymu CYP450 1A2, zmniejsza klirens lidokainy podawanej dożylnie o 22%. 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).

### 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).

### 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).

### Syldenafilem

U zdrowych osób po doustnym podaniu 50 mg syldenafilem i 500 mg cyprofloksacyny nastąpiło około dwukrotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC syldenafilem. Dlatego przepisując cyprofloksacynę jednocześnie z syldenafilem, należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści.

## 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 może powodować uszkodzenie chrząstki stawowej u niedojrzałego organizmu ludzkiego lub płodu (patrz punkt 5.3).

Z ostrożności lepiej 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 do obrotu cyprofloksacyny (leczenie doustne, dożylnie i sekwencyjne), uporządkowane według częstości występowania. Analizę częstości przeprowadzono łącznie dla postaci doustnych i dożylnych cyprofloksacyny.

Uwaga: częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana poniżej:

**Bardzo często ( $\geq 1/10$ )**

**Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )**

**Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )**

**Rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )**

**Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ )**

**Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥1/100 do <10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1000 do <1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10000 do <1000	<b>Bardzo rzadko</b> <1/10000	<b>Częstość nieznana</b> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Nadkażenia grzybicze	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko mogące zagrażać życiu) (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Eozynofilia	Leukopenia Niedokrwistość Neutropenia Leukocytoza Trombocytopenia Trombocytemia	Niedokrwistość hemolityczna Niedokrwistość aplastyczna Pancytopenia (zagrażająca życiu) Hamowanie czynności szpiku kostnego (zagrażające życiu)	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcje alergiczne Obrzęk Alergiczny, obrzęk naczynioruchowy	Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktyczny (zagrażający życiu) (patrz punkt 4.4) Reakcja podobna do choroby posurowiczej	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Brak łaknienia	Hiperglikemia		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Nadmierna aktywność psychomotoryczna, pobudzenie	Splątanie i dezorientacja Stany lękowe Niezwyczajne sny Depresja (myśli samobójcze albo myśli lub próby samobójcze i samobójstwo, patrz punkt 4.4) Omamy	Reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do myśli samobójczych albo myśli lub prób samobójczych i samobójstwa, patrz punkt 4.4)	

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10000 do <1000	Bardzo rzadko <1/10000	Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia snu Zaburzenia smaku	Parestezja i dyzestezja Niedoczulica Drżenie Drgawki (patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Migrena Zaburzenia koordynacji Zaburzenia chodu Zaburzenia węchu Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	Neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	Zniekształcone widzenie kolorów	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne Utrata słuchu lub uszkodzenie słuchu		
Zaburzenia serca			Tachykardia		Komorowe zaburzenia rytmu, <i>torsades de pointes</i> (występujące przeważnie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT) (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 i bóle brzucha Niestrawność Wzdęcia		Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny	Zaburzenia czynności wątroby Żółtaczką cholestatyczną Zapalenie wątroby	Martwica wątroby (bardzo rzadko postępująca w zagrażającą życiu niewydolność wątroby) (patrz punkt 4.4)	

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b> ≥1/100 do <10	<b>Niezbyt często</b> ≥1/1000 do <1/100	<b>Rzadko</b> ≥1/10000 do <1000	<b>Bardzo rzadko</b> <1/10000	<b>Częstość nieznaną</b> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Świąd Pokrzywka	Reakcje wrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Wybroczyny Rumień wielopostaciowy Rumień guzowaty Zespół Stevensa-Johnsona (mogący zagrażać życiu) Martwica toksyczno-rozplywna naskórka (mogąca zagrażać życiu)	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Bóle mięśniowo-szkieletowe (np. ból kończyn, ból pleców, ból klatki piersiowej) Bóle stawów	Ból mięśni, Zapalenie stawów Zwiększone napięcie i kurcze mięśni	Oslabienie mięśni Zapalenie ścięgien Zerwanie ścięgna (głównie ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.4) Nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zaburzenie czynności nerek	Niewydolność nerek Krwimocz Występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.4). Kanalikowo-śródmięszkowe zapalenie nerek		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Odczyn w miejscu wkłucia i infuzji (tylko podanie dożylnie)	Oslabienie Gorączka	Obrzęk Pocenie się (nadmierna potliwość)		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności amylazy		Zwiększenie wartości INR (u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K)

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

Często	wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka
Niezbyt często	trombocytopenia, trombocytemia, splątanie i dezorientacja, omamy, parestezja i dyzestezja, napady padaczkowe, zawroty głowy, zaburzenia wzroku, utrata słuchu, tachykardia, rozszerzenie naczyń, niedociśnienie, przemijające zaburzenia czynności wątroby, żółtaczkę, niewydolność nerek, obrzęk
Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, wstrząs anafilaktyczny, reakcje psychotyczne, migrena, zaburzenia węchu, uszkodzenie 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).

### 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, 2-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

## **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. Zgłaszano przemijające działanie toksyczne na nerki.

Oprócz rutynowych działań ratunkowych 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 topoiizomerazy typu II (gyrazy DNA), jak i topoiizomerazy 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<sub>max</sub>) 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 rozwijać się w wyniku wielostopniowych mutacji w genach kodujących docelowe miejsca działania: gyrazę DNA i topoiizomerazę 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, a te z kolei od szczepów opornych



## Zalecenia EUCAST

Drobnoustroje	MIC Wartości graniczne (mg/ml)		
	S (≤)	R (°)	ECOFF
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,5	1	0,125
<i>Pseudomonas</i>	0,5	1	0,5
<i>Acinetobacter</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	-	-	NO
<i>Enterococcus</i>	-	-	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C i G	-	-	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12	2	2
<i>Viridans Streptococci</i>	-	-	NO
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5	0,5	0,064
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	0,5	0,125
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	0,03	0,06	0,016
<i>Neisseria meningitidis</i> *	0,03	0,06	0,016
Gram-dodatnie beztlenowce z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>	-	-	NO
Gram-ujemne beztlenowce	-	-	NO

\* wartości graniczne mają zastosowanie tylko w profilaktyce zakażeń meningokokowych  
S: wrażliwe, R: odporne  
NO: nie określono  
ECOFF: wspólny epidemiologiczny punkt odcięcia stosowany w nadzorze nad opornością  
-: badanie wrażliwości nie jest zalecane ze względu na niewielką ilość gatunków wymagających leczenia

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 ciprofloksacynę (dla gatunków *Streptococcus* patrz punkt 4.4)

<b>GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE</b>
<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>

<p><u>Inne bakterie</u>  <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)   <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)   <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)   <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p><b>GATUNKI, U KTÓRYCH NABYTA OPORNOŚĆ MOŻE STANOWIĆ PROBLEM</b></p>
<p><u>Tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie</u>  <i>Streptococcus spp.</i>, w tym <i>S. pneumoniae</i>   <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)   <i>Staphylococcus spp.</i> *(2)</p>
<p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>  <i>Acinetobacter baumannii</i><sup>+</sup>   <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup>*   <i>Campylobacter spp.</i><sup>+</sup>*   <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>*</p>
<p><u>Bakterie beztlenowe</u>  <i>Peptostreptococcus spp.</i>   <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>GATUNKI OPORNE</b></p>
<p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>  <i>Actinomyces</i>   <i>Enterococcus faecium</i>   <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Bakterie beztlenowe</u>  Z wyjątkiem wymienionych powyżej</p>
<p><u>Inne bakterie</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>   <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Wykazano skuteczność kliniczną wrażliwych szczepów w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania  + Współczynnik oporności <math>\geq 50\%</math> 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 wąglikiem u ludzi. Lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę krajowe i (lub) międzynarodowe dokumenty określające wspólne stanowisko na temat leczenia wąglika.  (2) Metycylooporne 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.</p>

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po dożylniej infuzji cyprofloksacyny średnie maksymalne stężenie w surowicy osiągnęto 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 podaniu 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 biologicznie 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 równoważna pod względem wartości AUC 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 są większe niż stężenia w osoczu.

### Metabolizm

Stwierdzono małe stężenia czterech metabolitów, które zidentyfikowano jako: deetylenocyprofloksacyna (M 1), sulfocyprofloksacyna (M 2), oksocyprofloksacyna (M 3) i formylocyprofloksacyna (M 4). Metabolity te wykazują działanie przeciwbakteryjne *in vitro*, ale w mniejszym stopniu niż związek macierzysty.

Cyprofloksacyna umiarkowanie hamuje izoenzymy 1A2 CYP 450.

### Wydalenie

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

Wydalenie cyprofloksacyny (% dawki)		
	Podanie dożylne	
	Mocz	Kał
Cyprofloksacyna	61,5	15,2
Metabolity (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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 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

Kwas (S) mlekowy

Glukoza jednowodna

Kwas solny stężony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

24 miesiące.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy powinien zostać zużyty natychmiast po otwarciu.

Jeśli nie został zużyty natychmiast użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania przed użyciem.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

100 ml worek z PVC z dwoma portami, zamknięty korkiem z poliwęglanu, w worku zewnętrznym z laminowanej folii.

10 lub 50 worków w tekturowym pudełku.

200 ml worek z PVC z dwoma portami, zamknięty korkiem z poliwęglanu, w worku zewnętrznym z laminowanej folii.

10 lub 30 worków w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ponieważ roztwór do infuzji jest wrażliwy na światło, worek infuzyjny powinien być wyjmowany z opakowania zewnętrznego tylko bezpośrednio przed użyciem. W przypadku ekspozycji na światło dzienne pełna skuteczność roztworu jest gwarantowana przez 3 dni.

Tylko do jednorazowego użytku.

Niska temperatura może wywoływać powstanie precipitatów, które ulegają rozpuszczeniu w temperaturze pokojowej (15 – 25°C).

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Infomed Fluids SRL

50 Theodor Pallady Blvd., District 3,

032266 Bukareszt, Rumunia

Tel: +40 21 345 02 22

Fax: +40 21 345 3185

E-mail: [office@infomedfluids.ro](mailto:office@infomedfluids.ro)

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21962

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014-06-26

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**