

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprofloxacin Fair-Med, 500 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 582 mg chlorowodoru cyprofloksacyny, co odpowiada 500 mg cyprofloksacyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała do białawej, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z nacięciem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ciprofloxacin Fair-Med, 500 mg, tabletki powlekane, 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.

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.
- Zakażenia układu płciowego
- Rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae* wrażliwe na lek.
- Zapalenie jądra i najądrza, w tym wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae* wrażliwe na lek
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae* wrażliwe na lek.
  
- 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.
- Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Neisseria meningitidis*.
- Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami oraz leczenie).

Cyprofloksacynę można stosować u pacjentów z neutropenią, którzy mają podwyższoną temperaturę ciała prawdopodobnie z powodu infekcji bakteryjnej.

#### Dzieci i młodzież

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

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

Leczenie powinno być rozpoczęte wyłącznie przez lekarzy, 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 jest określana w zależności 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.

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

Leczenie niektórych zakażeń (np. zapalenie narządów miednicy mniejszej, zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zakażenia u pacjentów z neutropenią i zakażenia kości i stawów) może wymagać zastosowania cyprofloksacyny w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym, w zależności od drobnoustrojów wywołujących zakażenie.

#### Dorośli

Wskazania	Dawka dobowa w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym ewentualne wstępne leczenie pozajelitowe z cyprofloksacyną)
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	7 do 14 dni

Zakażenia górnych dróg oddechowych	Ostre nasilenie przewlekłego zapalenia zatok	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	7 do 14 dni
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	7 do 14 dni
	Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego	750 mg 2 razy na dobę	28 dni do 3 miesięcy
Zakażenia układu moczowego (patrz punkt 4.4.)	Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego	250 mg 2 razy na dobę do 500 mg 2 razy na dobę	3 dni
		U kobiet przed menopauzą można zastosować 500 mg w dawce pojedynczej	
	Powikłane zapalenie pęcherza moczowego, niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg 2 razy na dobę	7 dni
	Powikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	co najmniej 10 dni, w szczególnych przypadkach (np. ropnie) leczenie można kontynuować powyżej 21 dni
	Zapalenie gruczołu krokowego	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	2 do 4 tygodni (ostre) od 4 do 6 tygodni (przewlekłe)
Zakażenia narządów płciowych	Rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy	500 mg w jednej dawce	1 dzień (pojedyncza dawka)
	Zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 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	500 mg 2 razy na dobę	1 dzień
	Biegunka wywołana przez <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	500 mg 2 razy na dobę	5 dni
	Biegunka wywołana przez <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 razy na dobę	3 dni
	Dur brzuszny	500 mg 2 razy na dobę	7 dni

	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej wywołane przez bakterie Gram-ujemne	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	5 do 14 dni
	Zakażenia skóry i tkanek miękkich	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	7 do 14 dni
	Zakażenia kości i stawów	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	maksymalnie 3 miesiące
	Cyprofloksacynę można stosować u pacjentów z neutropenią, którzy mają podwyższoną temperaturę ciała prawdopodobnie z powodu infekcji bakteryjnej.  Cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.	500 mg 2 razy na dobę do 750 mg 2 razy na dobę	Leczenie należy kontynuować przez cały okres występowania neutropenii.
	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg w jednej dawce	1 doba (pojedyncza dawka)
	Płucna postać węglik (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów, którzy mogą przyjmować lek doustnie i kiedy jest to uzasadnione klinicznie. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węglik należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku.	500 mg 2 razy na dobę	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>

Pacjenci pediatryczni

Wskazania	Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym ewentualne wstępne leczenie pozajelitowe)
Mukowiscydoza	20 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 750 mg na jedną dawkę.	10 do 14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek	10 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę do 20 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 750 mg na jedną dawkę.	10 do 21 dni

Płucna postać węgliku (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów, którzy mogą przyjmować lek doustnie i kiedy jest to uzasadnione klinicznie. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węgliku 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 500 mg na jedną dawkę.	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>
Inne ciężkie zakażenia	20 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 750 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.

#### Pacjenci z niewydolnością 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 [μmol/l]	Dawka doustna [mg]
> 60	< 124	Patrz typowe dawkowanie
30 – 60	124 do 168	250 – 500 mg co 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg co 24 h
Pacjenci poddawani hemodializie	> 169	250 – 500 mg co 24 h (po dializie)
Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej	> 169	250 – 500 mg co 24 h

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

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

#### Sposób podawania

Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając płynem. Można je podawać niezależnie od pory posiłków. Substancja czynna wchłania się szybciej, jeśli lek jest przyjmowany na pusty żołądek. Tabletek z cyprofloksacyną nie należy podawać z produktami nabiałowymi (np. mleko, jogurt) ani z sokami owocowymi wzbogacanymi minerałami (np. sok pomarańczowy z dodatkiem wapnia) (patrz punkt 4.5).

W ciężkich przypadkach lub wówczas, gdy pacjent nie może przyjąć tabletek (np. pacjenci żywieni dojelitowo), zaleca się leczenie dożylnymi postaciami cyprofloksacyny do momentu, w którym możliwe będzie podanie doustnych postaci leku.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne chinolony lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzamidyny (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Monoterapia cyprofloksacyną nie jest przeznaczona do leczenia ciężkich zakażeń ani zakażeń, które mogą być wywołane przez bakterie Gram-dodatnie i beztlenowe. W takich zakażeniach cyprofloksacyna musi być podawana razem z innymi odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

##### Zakażenia paciorkowcami (w tym *Streptococcus pneumoniae*)

Cyprofloksacyna nie jest zalecana do leczenia zakażeń 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 wywołane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Z tego powodu cyprofloksacynę w leczeniu rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej lub zapalenia szyjki macicy należy podawać wyłącznie w przypadku wykluczenia zakażenia szczepem *Neisseria gonorrhoeae* opornym na działanie cyprofloksacyny.

W leczeniu zapalenia jądra i najądrza oraz zapalenia narządów miednicy mniejszej cyprofloksacynę należy podawać empirycznie razem z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym (np. cefalosporyną), chyba że można wykluczyć zakażenie szczepem *Neisseria gonorrhoeae* opornym na cyprofloksacynę. Jeśli po 3 dniach leczenia nie zaobserwuje się klinicznej poprawy, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

##### Zakażenia układu moczowego

Oporność szczepu *Escherichia coli* - patogenu najczęściej wywołującego zakażenie układu moczowego - na fluorochinolony jest różne w różnych państwach Unii Europejskiej. Przepisując lek zaleca się brać pod uwagę lokalną oporność szczepu *Escherichia coli* na fluorochinolony.

Pojedyncza dawka cyprofloksacyny, jaką można stosować u kobiet w okresie przed menopauzą cierpiących na nieskomplikowane zapalenie pęcherza powiązana jest prawdopodobnie z niższą skutecznością niż w przypadku dłuższego leczenia. Należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki, które zwiększają oporność szczepu *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 produktami przeciwbakteryjnymi, w zależności od wyników badań mikrobiologicznych.

### Plucna postać węglik

Stosowanie u ludzi podano 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.

### Pacjenci pediatryczni

Cyprofloksacynę u dzieci i młodzieży należy stosować zgodnie z dostępnymi oficjalnymi wytycznymi. Leczenie cyprofloksacyną powinno być rozpoczęte wyłącznie przez lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy i (lub) ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży.

Wykazano, że cyprofloksacyna powoduje artropatię obciążonych stawów u niedojrzałych zwierząt. Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z zawierającego podwójnie ślepą próbę, randomizowanego badania, w którym oceniano zastosowanie cyprofloksacyny u dzieci (cyprofloksacyna: n = 335, średni wiek = 6,3 roku; leki porównawcze: n=349, średni wiek = 6,2 roku; przedział wieku = 1 do 17 lat) wskazały na następującą częstość występowania artropatii przypuszczalnie związanej ze stosowaniem leku (w odróżnieniu od objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych ze stawami) do 42. dnia od rozpoczęcia stosowania: 7,2% i 4,6%. Częstość występowania artropatii związanej z lekiem w ciągu rocznej obserwacji wynosiła odpowiednio 9,0% i 5,7%. Zwiększenie, wraz z upływem czasu, częstości występowania artropatii o przypuszczalnym związku z lekiem nie było istotne statystycznie pomiędzy grupami. Leczenie można rozpocząć wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka ze względu na możliwe działania niepożądane związane ze stawami i (lub) otaczającymi tkankami.

### Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy

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

### Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek

W zakażeniach układu moczowego należy rozważyć leczenie cyprofloksacyną, jeżeli nie można zastosować innych metod leczenia, a decyzja należy podjąć na podstawie wyników badań mikrobiologicznych. Badania kliniczne prowadzone u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat.

### Inne specyficzne ciężkie zakażenia

W innych ciężkich zakażeniach cyprofloksacynę 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 lub zaburzeniami ścięgien, związanymi z wcześniejszym leczeniem chinolonami. Niemniej jednak 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.

Nawet w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia cyprofloksacyną może wystąpić zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa), niekiedy obustronne. Zapalenie i zerwanie ścięgna może wystąpić nawet w okresie do kilku miesięcy po zaprzestaniu terapii cyprofloksacyną. Ryzyko zaburzeń ścięgien może być podwyższone u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Jeżeli wystąpią jakichkolwiek objawy zapalenia ścięgien (np. bolesny obrzęk, stan zapalny), należy przerwać leczenie cyprofloksacyną. Należy dołożyć starań, aby utrzymać chorą kończynę w spoczynku.

Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią, ponieważ objawy mogą się zaostrzyć (patrz punkt 4.8).

### Wrażliwość na światło

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

### Ośrodkowy układ nerwowy

Wiadomo, że cyprofloksacyna podobnie jak inne chinolony wywołują drgawki lub obniżają próg drgawkowy. Zgłoszono przypadki wystąpienia stanu padaczkowego. Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, którzy mogą mieć predyspozycje do wystąpienia drgawek. Jeśli drgawki wystąpią, należy odstawić cyprofloksacynę (patrz punkt 4.8). Nawet po pierwszym podaniu cyprofloksacyny mogą wystąpić reakcje psychotyczne. W rzadko występujących przypadkach depresja lub psychoza mogą rozwinąć się w wyobrażenia/myśli samobójcze kulminujące się w postaci prób samobójczych lub odebranie sobie życia. . Jeśli wystąpią takie sytuacje, leczenie cyprofloksacyną należy przerwać.

U pacjentów otrzymujących cyprofloksacynę zgłaszano przypadki polineuropatii (na podstawie objawów neurologicznych, takich jak ból, uczucie palenia, zaburzenia czucia czy osłabienie mięśni, występujące pojedynczo lub wspólnie). 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 przy stosowaniu fluorochinolonów, w tym produktu Ciprofloxacyn Fair-Med, u pacjentów, u których występują znane czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, takie jak:

- wrodzony zespół długiego QT
- jednoczesne podawanie leków powodujących wydłużenie odstępu QT (np. leków przeciwaritmicznych klasy IA i III, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, makrolidów, leków antypsychotycznych)
- niewyównane 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 powodujące wydłużenie odstępu QT, dlatego przy stosowaniu u pacjentów z tej grupy fluorochinolonów, w tym cyprofloksacyny, należy zachować ostrożność.

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

### Hipoglikemia

Podobnie jak w przypadku innych chinolonów wystąpienie hipoglikemii zgłaszane było najczęściej przez pacjentów cierpiących na cukrzycę, głównie w podeszłym wieku. W przypadku wszystkich diabetyków zaleca się ściśle monitorowanie poziomu glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

### 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. W takiej sytuacji przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę jelit.

### Nerki i układ moczowy

Donoszono o występowaniu krystalurii (obecność kryształów w moczu) w związku ze stosowaniem cyprofloksacyny (patrz punkt 4.8). Pacjentów przyjmujących cyprofloksacynę należy dobrze nawodnić; należy też unikać nadmiernej zasadowości moczu.

### Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ cyprofloksatyna jest w dużym stopniu wydalana z moczem, u pacjentów z niewydolnością nerek należy dostosować odpowiednio dawkę leku, zgodnie z informacjami podanymi w punkcie 4.2, aby uniknąć zwiększenia wystąpienia działań niepożądanych.

### Wątroba i drogi żółciowe

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny występowała martwica wątroby i zagrożająca 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 potencjalnym ryzykiem. Wówczas należy obserwować pacjenta, czy nie wystąpi u niego 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). 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.

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

### Oddziaływanie innych produktów na cyprofloksacynę

#### Leki wydłużające odstęp QT

Produkt Ciprofloxacin Fair-Med, tak jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki powodujące wydłużenie odstępu QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki antypsychotyczne) (patrz punkt 4.4).

#### Tworzenie kompleksu chelatowego

Jednoczesne podawanie z cyprofloksacyną (doustnie) leków zawierających wielowartościowe kationy lub substancji mineralnych (uzupełniających np. jony wapnia, magnezu, glinu, żelaza), polimerów wiążących fosforany (np. sewelamer lub węglan lantanu), sukralfatu lub leków zobojętniających sok żołądkowy oraz leków o dużej pojemności buforowej (np. tabletki dydanozyny), zawierających jony magnezu, glinu lub wapnia, zmniejsza wchłanianie cyprofloksacyny. W związku z tym

cyprofloksacynę należy stosować albo 1-2 godziny przed podaniem, albo co najmniej 4 godziny po podaniu tych produktów.

Zastrzeżenie to nie dotyczy produktów zobojętniających sok żołądkowy, należących do grupy blokerów receptora H2.

#### Produkty spożywcze i nabiał

Wapń pochodzący z diety, jako składnik posiłku, nie wpływa znacząco na wchłanianie leku. Należy jednak unikać jednoczesnego przyjmowania cyprofloksacyny z produktami nabiałowymi lub popijania tabletki jedynie napojami wzbogaconymi minerałami (np. mleko, jogurt, sok pomarańczowy wzbogacony wapniem), ponieważ może to zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny.

#### Probenecyd

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

#### Metoklopramid

Metoklopramid przyspiesza wchłanianie cyprofloksacyny (podanej doustnie), co powoduje skrócenie czasu potrzebnego do osiągnięcia jej maksymalnego stężenia w osoczu. Nie zaobserwowano oddziaływania cyprofloksacyny na dostępność biologiczną.

#### Omeprazol

Jednoczesne podanie produktów medycznych zawierających cyprofloksacynę i omeprazol powoduje niewielkie obniżenie  $C_{max}$  oraz AUC cyprofloksacyny.

#### Oddziaływanie cyprofloksacyny na inne produkty lecznicze:

##### Tyzanidyna

Nie wolno 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 w surowicy wiąże się z nasileniem działania obniżającego ciśnienie oraz działania 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. Równoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane (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. Podczas stosowania połączenia tych produktów 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

W przypadku jednoczesnego podania produktów medycznych zawierających cyprofloksacynę i cyklosporynę zaobserwowano tymczasowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Z tego powodu w przypadku takich pacjentów konieczne jest częste (dwa razy w tygodniu) kontrolowanie poziomu stężenia kreatyniny w surowicy.

### Antagoniści witaminy K

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny z antagonistą witaminy K może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Ryzyko może się zmieniać w zależności od istniejącego zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, więc trudno jest ocenić, w jakim stopniu zastosowanie cyprofloksacyny wpłynie na wartość INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Podczas i przez krótki czas po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną, podawaną jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryną, akenokumarolem, fenprokumonem lub fluindionem), powinno się kontrolować wartości INR.

### Duloksetyna

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne stosowanie duloksetyny z silnymi inhibitorami izozymu CYP450 1A2 takimi jak fluwoksamina może powodować zwiększenie AUC oraz  $C_{max}$  duloksetyny. Chociaż obecnie brak jest danych klinicznych potwierdzających ewentualną interakcję z cyprofloksacyną, w przypadku jednoczesnego stosowania tych substancji można oczekiwać podobnych reakcji (patrz punkt 4.4).

### Ropinirol

W badaniu klinicznym wykazano, że jednoczesne stosowanie ropinirolu i cyprofloksacyny, umiarkowanego inhibitora izozymu 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 dostosowanie dawki ropinirolu podczas i wkrótce po zakończeniu leczenia skojarzonego z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4).

### Lidokaina

Wykazano, że u zdrowych uczestników badania jednoczesne stosowanie produktów medycznych zawierających lidokainę oraz cyprofloksacynę umiarkowany inhibitor izozymu CYP450 1A2 ograniczają klirens lidokainy podawanej dożylnie o 22%. Chociaż leczenie lidokainą było dobrze tolerowane, przy jednoczesnym stosowaniu może wystąpić ewentualna interakcja z cyprofloksacyną oraz skutki uboczne.

### Klozapina

Po jednoczesnym podawaniu przez 7 dni 250 mg cyprofloksacyny z klozapiną zwiększały się stężenia klozapiny i N-desmetyloklozapiny w osoczu, odpowiednio o 29% i 31%.

Zaleca się obserwację kliniczną i odpowiednie korygowanie dawki klozapiny podczas i wkrótce po zakończeniu leczenia skojarzonego z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4).

### Sildenafil

U zdrowych uczestników badania po jednoczesnym podaniu doustnie 50 mg sildenafilu oraz 500 mg cyprofloksacyny dwukrotnie zwiększyło się  $C_{max}$  oraz AUC sildenafilu. Z tego powodu zalecając przyjmowanie jednocześnie cyprofloksacyny i sildenafilu należy zachować ostrożność i rozważyć ryzyka 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 czy wpływała na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U zwierząt młodych i tuż przed urodzeniem obserwowano wpływ na niedojrzałe chrząstki stawowe, dlatego też nie można wykluczyć, że produkt może powodować uszkodzenie chrząstki stawowej u niedojrzałego organizmu ludzkiego lub płodu (patrz punkt 5.3).

Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania cyprofloksacyny w czasie ciąży.

### Karmienie piersią

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 i biegunka.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych oraz 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 $< 10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (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 Agranulocytoza 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>		Zmniejszone łaknienie	Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		Nadmierna aktywność psychomotoryczna, pobudzenie	Splątanie i dezorientacja Reakcje lękowe Niezwyczajne sny Depresja (potencjalnie prowadząca do wyobrażeń/myśli samobójczych lub prób samobójczych lub odebranie sobie życia) (patrz punkt 4.4) Omamy	Reakcje psychotyczne (potencjalnie prowadzące do wyobrażeń/myśli samobójczych lub odebranie sobie życia) (patrz punkt 4.4).	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia snu Zaburzenia smaku	Parestezja i dyzestezja Niedoczulica Drżenie Drgawki (w tym stan	Migrena Zaburzenia koordynacji Zakłócenia chodu	Neuropatia obwodowa i polineuropatia (patrz punkt 4.4)

			padaczkowy) (patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Zaburzenia węchu Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i guz rzekomy mózgu	
<b>Zaburzenia oka</b>			Zaburzenia widzenia (np. diplopia)	Zniekształcone widzenie kolorów	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Szumy uszne Utrata słuchu lub zaburzenie słuchu		
<b>Zaburzenia serca</b>			Tachykardia		Arytmia komorowa <i>torsades de pointes</i> (występujące głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4. i 4.9) *
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie Omdlenia	Zapalenie naczyń	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Duszność (w tym stan astmatyczny)		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Biegunka	Wymioty Bóle żołądka i jelit i bóle brzucha Niestrawność Wzdęcia		Zapalenie trzustki	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Zwiększenie aktywności transaminaz Zwiększenie stężenia bilirubiny	Upośledzenie czynności wątroby Żółtaczka cholestatyczna Zapalenie wątroby	Martwica wątroby (bardzo rzadko postępująca w zagrażającą życiu niewydolność wątroby) (patrz punkt 4.4)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Świąd	Reakcje wrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Wybroczyny Rumień wielopostaciowy	Ostra uogólniona osutka krostkowa

		Pokrzywka		Rumień guzowaty Zespół Stevensa-Johnsona (mogący zagrazać życiu) Martwica toksyczno-rozplyw na naskórka (mogąca zagrazać życiu)	(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  Krwiomocz  Występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.4)  Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek		
<b>Zaburzenia ogólne i stany podania w miejscu</b>		Oslabienie  Gorączka	Obrzęk  Pocenie się (nadmierna potliwość)		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności amylazy		Podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego - INR (u pacjentów leczonych antagonistami i witaminy K)

### Pacjenci pediatryczni

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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 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, zaburzenie czynności nerek i wątroby oraz krystaluria (występowanie kryształów w moczu) i krwimocz. Notowano przemijające działanie toksyczność na nerki.

Oprócz rutynowych działań ratunkowych, np. płukania żołądka a następnie podanie węgla leczniczego, zaleca się monitorowanie czynności nerek, w tym pH moczu oraz w razie konieczności zakwaszanie moczu, aby zapobiec powstawaniu kryształów w moczu. Środki zobojętniające kwas zawierające wapń lub magnez mogą teoretycznie ograniczyć przyswojenie zbyt dużej dawki cyprofloksacyny.

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

W przypadku przedawkowania należy włączyć leczenie objawowe. Należy zastosować monitorowanie EKG ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### Związek farmakokinetyki z farmakodynamiką

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

### Mechanizm oporności

W warunkach *in vitro* oporność na cyprofloksacynę może rozwinąć się w wyniku wielostopniowych mutacji w genach kodujących docelowe miejsca działania: gyrazę DNA i 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 izolatach 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 od szczepów opornych

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

<sup>1</sup> *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)

<b>GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<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>
<u>Bakterie beztlenowe</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Inne mikroorganizmy</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

**GATUNKI, U KTÓRYCH NABYTA OPORNOŚĆ MOŻE STANOWIĆ PROBLEM**

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus spp.* \* (2)

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Acinetobacter baumannii*+

*Burkholderia cepacia* + \*

*Campylobacter spp.* + \*

*Citrobacter freundii* \*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae* \*

*Escherichia coli* \*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae* \*

*Morganella morganii* \*

*Neisseria gonorrhoeae* \*

*Proteus mirabilis* \*

*Proteus vulgaris* \*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa* \*

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens* \*

Bakterie beztlenowe

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

**GATUNKI OPORNE**

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczych dawek 250 mg, 500 mg i 750 mg cyprofloksacyny w tabletkach, wchłania się ona szybko i w znacznym stopniu, głównie w jelicie cienkim, osiągając maksymalne stężenia w osoczu po upływie 1 do 2 godzin.

Po podaniu pojedynczych dawek 100-750 mg uzyskiwano zależne od dawki maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) od 0,56 do 3,7 mg/l. Stężenia w osoczu wzrastają proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek do 1000 mg.

Całkowita dostępność biologiczna wynosi około 70-80%.

Po doustnym podawaniu 500 mg co 12 godzin pole pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu (AUC) było analogiczne do tego uzyskanego po dożylnym podawaniu 400 mg cyprofloksacyny w 60-minutowym wlewie 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.

### Biotransformacja

Stwierdzono małe stężenia czterech metabolitów, które zidentyfikowano jako: deetylenocyprofloksacyna (M 1), sulfoocyprofloksacyna (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.

### 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.

<b>Wydalanie cyprofloksacyny (% dawki)</b>		
	<b>Podawanie doustne</b>	
	<b>Mocz</b>	<b>Kał</b>
Cyprofloksacyna	44,7	25,0
Metabolity (M1-M4)	11,3	7,5

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

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

### Pacjenci pediatryczni

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-godzinym wlewie dożylnym 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. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 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**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Krospowidon Typ A  
Krospowidon Typ B  
Skrobia żelowana  
Talk oczyszczony  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza  
Glikol polietylenowy 4000  
Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

FAIR-MED HEALTHCARE GmbH  
Planckstr. 13, 22765 Hamburg  
Niemcy

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

20534

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

20.08.2012 r.

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

07.12.2014