

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprobay 500, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg cyprofloksacyny (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Podłużne, prawie białe lub lekko żółtawe tabletki. Po jednej stronie wytłoczony jest napis „CIP”, rowek dzielący oraz liczba „500”, a po drugiej stronie jest napis „BAYER”.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkt Ciprobay 500, tabletki powlekane, 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 rozstrzeni oskrzeli;
 - zapalenie płuc.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie spowodowanego przez bakterie Gram-ujemne.
- Zakażenia układu moczowego.
- Zakażenia układu moczowo-płciowego

- rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej i szyjki macicy wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*;
 - zapalenie jądra i najądrza, w tym przypadki wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*;
 - choroba zapalna miednicy, 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.
 - Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Neisseria meningitidis*.
 - Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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.

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

W zależności od drobnoustroju wywołującego zakażenie, podczas leczenia niektórych zakażeń (np. zapalenie narządów miednicy mniejszej, zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zakażenia u pacjentów

z neutropenią i zakażenia kości i stawów) może być konieczne zastosowanie w skojarzeniu z innym odpowiednim lekiem przeciwbakteryjnym.

Dorośli

Wskazania		Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym ewentualne wstępne leczenie pozajelitowe)
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 spp.</i> inne niż <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 oraz empiryczne leczenie biegunki podróżnych	500 mg 2 razy na dobę	1 dzień

Wskazania		Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym ewentualne wstępne leczenie pozajelitowe)
	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
Pacjenci z neutropenią z gorączką o prawdopodobnej etiologii 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>

Dzieci i młodzież

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 ²]	Stężenie kreatyniny w surowicy [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 korekta dawki.

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

Sposób podawania

Tabletki należy popijać płynem – nie rozgryzać. Można je podawać z posiłkami lub bez. Substancja czynna wchłania się szybciej, jeśli lek jest przyjmowany na pusty żołądek. Cyprofloksacyny 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 będzie można podać doustne postaci leku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zakażenia paciorkowcami (w tym *Streptococcus pneumoniae*)

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

Zakażenia układu płciowego

Rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywoływane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Z tego też powodu należy stosować cyprofloksacynę w leczeniu rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy dopiero po wykluczeniu obecności opornych na cyprofloksacynę szczepów *Neisseria gonorrhoeae*.

W przypadku zapalenia najądrza i jądra, a także zapalenia narządów miednicy mniejszej, empiryczne stosowanie cyprofloksacyny powinno być rozważane jedynie w połączeniu z innym czynnikiem przeciwbakteryjnym (np. cefalosporyną), chyba że można wykluczyć obecność opornych na cyprofloksacynę szczepów *Neisseria gonorrhoeae*. W przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej po trzech dniach terapii należy rozważyć inne sposoby leczenia.

Zakażenia układu moczowego

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

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

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

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

Biegunka podróżnych

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

Zakażenia kości i stawów

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

Płucna 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 podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania, w którym oceniano zastosowanie cyprofloksacyny u dzieci (cyprofloksacyna: n = 335, średni wiek = 6,3 roku; leki porównawcze: n = 349, średni wiek = 6,2 roku; przedział wieku = 1 do 17 lat) wskazały na następującą częstość występowania artropatii przypuszczalnie związanej ze stosowaniem leku (w odróżnieniu od objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych ze stawami) do 42. dnia od rozpoczęcia stosowania: 7,2% i 4,6%. Częstość występowania artropatii związanej z lekiem w ciągu rocznej obserwacji wynosiła odpowiednio 9,0% i 5,7%. Zwiększenie, wraz z upływem czasu, częstości występowania artropatii o przypuszczalnym związku z lekiem nie było istotne statystycznie pomiędzy grupami. Leczenie można rozpocząć wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka ze względu na możliwe działania niepożądane związane ze stawami i (lub) otaczającymi tkankami (patrz punkt 4.8).

Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy

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

Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek

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

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

Inne specyficzne ciężkie zakażenia

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

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

Nadwrażliwość

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

Układ mięśniowo-szkieletowy

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

Już w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia cyprofloksacyną może wystąpić zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa), niekiedy obustronne. Do zapalenia ścięgien i zerwania ścięgien może dojść w okresie nawet do kilku miesięcy po przerwaniu leczenia cyprofloksacyną. 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 z powodu możliwości nasilenia się objawów (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wzroku

Jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub inne objawy zaburzeń narządu wzroku, należy natychmiast przeprowadzić konsultację okulistyczną.

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

Cyprofloksacyna, podobnie jak inne leki z grupy chinolonów, może wywoływać drgawki lub obniżać próg drgawkowy. Notowano przypadki występowania stanu padaczkowego. Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego, mogącymi predysponować do wystąpienia drgawek. Jeśli drgawki wystąpią, należy odstawić cyprofloksacynę (patrz punkt 4.8). Nawet po pierwszym podaniu cyprofloksacyny mogą wystąpić reakcje psychiatryczne. Rzadko depresja lub psychoza mogą rozwinąć się do stadium myśli samobójczych, mogących prowadzić do prób samobójczych lub samobójstwa. W takich sytuacjach należy przerwać leczenie.

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

Zaburzenia serca

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku i kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie leków wydłużających odstęp QT. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę, w powyższej populacji.

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

Hipoglikemia

Podobnie jak w przypadku innych chinolonów, przypadki hipoglikemii opisywano najczęściej u pacjentów z cukrzycą, szczególnie w populacji osób w podeszłym wieku. U wszystkich pacjentów z cukrzycą zaleca się dokładne kontrolowanie stężenia 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. Przeciwwskazane są wówczas leki hamujące perystaltykę jelit.

Nerki i układ moczowy

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

Zaburzenia czynności nerek

Cyprofloksacyna jest w dużej mierze wydalana w postaci niezmienionej przez nerki, w związku z czym konieczna jest modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jak opisano w punkcie 4.2, w celu uniknięcia działań niepożądanych leku wynikających z 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 uzna się, że potencjalna korzyść przeważa nad możliwym ryzykiem. Wówczas należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia hemolizy.

Oporność

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

Cytochrom P450

Cyprofloksacyna hamuje CYP1A2, może więc spowodować zwiększenie stężenia w osoczu równocześnie przyjmowanych substancji metabolizowanych przez ten enzym (np. teofilina, klozapina, olanzapina, ropinirol, tyzanidyna, duloksetyna, agomelatyna). Dlatego też należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących te substancje równocześnie z cyprofloksacyną nie występują objawy kliniczne przedawkowania; może też być konieczne oznaczenie stężenia tych substancji (np. teofiliny) w osoczu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanidyny jest przeciwwskazane.

Metotreksat

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

Interakcje z badaniami

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie innych produktów na cyprofloksacynę

Leki powodujące wydłużenie odstępu QT

Cyprofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (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, 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. Należy jednak unikać jednoczesnego przyjmowania cyprofloksacyny z produktami nabiałowymi lub popijania tabletki tylko 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 (drogą doustną), czego skutkiem jest krótszy czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu. Nie wykazano wpływu na biodostępność cyprofloksacyny.

Omeprazol

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny oraz produktów zawierających omeprazol powoduje niewielkie zmniejszenie C_{\max} oraz AUC cyprofloksacyny.

Oddziaływanie cyprofloksacyny na inne produkty lecznicze

Tyzanidyna

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

Metotreksat

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

Teofilina

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

Inne pochodne ksantyn

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

Fenytoina

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

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania cyprofloksacyny i produktów zawierających cyklosporynę obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Dlatego u tych pacjentów należy często (dwa razy w tygodniu) kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy.

Antagoniści witaminy K

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny z antagonistami 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 antagonistami witaminy K (np. warfaryna, acenokumarol, fenpropakumon, fluindion), zaleca się częste kontrole wartości INR.

Duloksetyna

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne stosowanie duloksetyny i silnych inhibitorów izoenzymu CYP450 1A2, takich jak fluwoksamina, może powodować zwiększenie AUC oraz C_{max} duloksetyny. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące możliwej interakcji z cyprofloksacyną, ale oczekuje się wystąpienia podobnych skutków w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Ropinirol

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

Lidokaina

U zdrowych ochotników wykazano, że stosowanie cyprofloksacyny, umiarkowanego inhibitora izoenzymu CYP450 1A2, razem z produktami zawierającymi lidokainę, powoduje zmniejszenie klirensu dożylnie stosowanej lidokainy o 22%. Chociaż stosowanie lidokainy jest dobrze tolerowane, ale podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną mogą występować interakcje wraz z działaniami niepożądanymi.

Klozapina

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

Sildenafil

Podczas jednoczesnego stosowania przez zdrowych ochotników syldenafilu drogą doustną w dawce 50 mg oraz cyprofloksacyny w dawce 500 mg, odnotowano w przybliżeniu dwukrotne podwyższenie C_{max} oraz AUC syldenafilu. Z tego też powodu należy zachować ostrożność przepisując cyprofloksacynę do stosowania razem z syldenafilem, a także brać pod uwagę ryzyko i korzyści.

Agomelatyna

W badaniach klinicznych wykazano, że fluwoksamina, jako silny inhibitor izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP1A2), hamuje w stopniu znacznym metabolizm agomelatyny, prowadząc do 60-krotnego zwiększenia ekspozycji na tę substancję czynną. Choć nie są dostępne żadne dane z badań klinicznych na temat możliwych interakcji z cyprofloksacyną, która jest umiarkowanie silnym inhibitorem CYP1A2, to w przypadku łącznego stosowania tych dwóch substancji czynnych należy spodziewać się wystąpienia podobnego efektu (patrz punkt 4.4, podpunkt „Cytochrom P450”).

Zolpidem

Łączne stosowanie z cyprofloksacyną może powodować zwiększenie stężenia zolpidemu we krwi, w związku z czym nie jest zalecane przyjmowanie tych substancji czynnych jednocześnie.

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 jest unikać 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 i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu produktu Ciprobay (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)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Nadkażenia grzybicze			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Niedokrwistość Neutropenia Leukocytoza Trombocytopenia Trombocytemia	Niedokrwistość hemolityczna Agranulocytoza Pancytopenia (zagrożająca życiu) Hamowanie czynności szpiku kostnego (zagrożające życiu)	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne Obrzęk alergiczny, obrzęk naczynioruchowy	Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktyczny (zagrożający życiu) (patrz punkt 4.4) Zespół choroby posurowiczej	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia psychiczne		Nadmierna aktywność psychomotoryczna Pobudzenie	Splątanie i dezorientacja Reakcje lękowe Niezwyczajne sny Depresja (potencjalnie prowadząca do myśli samobójczych lub prób samobójczych)	Reakcje psychotyczne (potencjalnie prowadzące do myśli samobójczych lub prób samobójczych oraz samobójstwa) (patrz punkt 4.4)	Mania włączając hipomanię

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <10	Niezbyt często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1 000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			oraz samobójstwa) Omamy		
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia snu Zaburzenia smaku	Parestezja i dyzestezja Niedoczulica Drżenie Drgawki (włączając stan padaczkowy patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Migrena Zaburzenia koordynacji Zakłócenia chodu Zaburzenia węchu Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i guz rzekomy mózgu	Neuropatia obwodowa i polineuropatia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie)	Zniekształcone widzenie kolorów	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne Utrata słuchu lub zaburzenie słuchu		
Zaburzenia serca			Tachykardia		Arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4, 4.9)
Zaburzenia naczyniowe			Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie Omdlenia	Zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej			Duszność (w tym stan astmatyczny)		

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <10	Niezbyst często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1 000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
i śródpiersia					
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Biegunka	Wymioty Bóle żołądka i jelit i bóle brzucha Niestrawność Wzdęcia	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko mogące zagrażać życiu) (patrz punkt 4.4)	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		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)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		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)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśniowo-szkieletowe (np. ból kończyn, ból pleców, ból klatki piersiowej) Bóle stawów	Ból mięśni Zapalenie stawów Zwiększone napięcie i kurcze mięśni	Oslabienie mięśni Zapalenie ścięgien Zerwanie ścięgna (głównie ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.4) Nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zaburzenie czynności nerek	Niewydolność nerek Krwiomocz Występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.4).		

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥1/100 do <10	Niezbyst często ≥1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1 000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			Kanalikowo- śródmiaższowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Osłabienie Gorączka	Obrzęk Pocenie się (nadmierna potliwość)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności amylazy		Podwyższony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K)

Dzieci i młodzież

Występowanie wymienionej powyżej artropatii (ból stawów, artretyzm) 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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

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

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe. Należy prowadzić monitorowanie EKG ze względu na możliwość wystąpienia 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 topoisomerazy typu II (gyrazy DNA), jak i topoisomerazy IV, koniecznych do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA bakterii.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Mechanizm oporności

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

Zalecenia EUCAST

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

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

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

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

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

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Aeromonas 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 bakterie</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
GATUNKI, U KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.*</i> (2)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter spp.</i> ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
GATUNKI OPORNE
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> Z wyjątkiem wymienionych powyżej
<u>Inne bakterie</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Wykazano skuteczność kliniczną wrażliwych szczepów w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania + Współczynnik oporności $\geq 50\%$ w jednym lub więcej krajów UE (\$): Naturalna średnia wrażliwość bakterii bez nabytych mechanizmów oporności (1): Przeprowadzono badania na zwierzętach doświadczalnych, u których wywołano zakażenie podając drogą wziewną przetrwalniki <i>Bacillus anthracis</i> ; badania te wykazały, że rozpoczęcie antybiotykoterapii wkrótce po kontakcie chroni przed wystąpieniem choroby, jeżeli leczenie trwa do czasu zmniejszenia się liczby przetrwalników w organizmie poniżej dawki zakażającej. Zalecenia dotyczące stosowania u ludzi przygotowano głównie na podstawie danych wrażliwości <i>in vitro</i> oraz danych z badań na zwierzętach w połączeniu z ograniczoną liczbą danych ze stosowania u ludzi. Uważa się, że dwumiesięczne podawanie osobom dorosłym cyprofloksacyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę skutecznie zapobiega zakażeniu wąglikiem u ludzi. Lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę krajowe i (lub) międzynarodowe dokumenty określające wspólne stanowisko na temat leczenia wąglika. (2): Metycylinyoporne szczepy <i>S. aureus</i> są bardzo często odporne na fluorochinolony. Współczynnik

występowania oporności na metycylinę u wszystkich gatunków gronkowca wynosi około 20 do 50% i jest zwykle większy u szczepów wyizolowanych z zakażeń szpitalnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po 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 uzyskanego po dożylnym podawaniu 400 mg cyprofloksacyny w 60-minutowej infuzji co 12 godzin.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Stwierdzono małe stężenia czterech metabolitów, które zidentyfikowano jako: deetylenocyprofloksacyna (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. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi około od 4 do 7 godzin.

Wydalenie cyprofloksacyny (% dawki)	Podawanie doustne	
	Mocz	Kał
Cyprofloksacyna	44,7	25,0
Metabolity (M ₁ -M ₄)	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 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 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

Krospowidon

Magnezu stearynian

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Makrogol 4000

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Używany jest jeden z następujących materiałów opakowania bezpośredniego:

- przezroczysty bezbarwny lub nieprzezroczysty biały blister PVC/PVDC/Aluminium,
- przezroczysty bezbarwny lub nieprzezroczysty biały blister PP/Aluminium,
- blister Aluminium/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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr R/0900

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

01.08.1990 r./14.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

