

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cipronex, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

1 ml roztworu zawiera 3,54 mg (0,15 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór przezroczysty o lekko żółtawozielonkawym zabarwieniu.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Dorośli

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

- Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.
Jeżeli podejrzewa się lub rozpozna, że wyżej wymienione zakażenia układu płciowego wywołane są przez *Neisseria gonorrhoeae*, to szczególnie istotne jest uzyskanie lokalnych danych na temat rozpowszechnienia oporności na cyprofloksacynę i potwierdzenie wrażliwości na podstawie badań laboratoryjnych.
- Zakażenia układu pokarmowego (np. biegunka podróżnych).
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez bakterie Gram-ujemne.
- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego.
- Zakażenia kości i stawów.
- Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

Cyprofloksacynę można stosować w leczeniu u pacjentów z neutropenią z gorączką, która przypuszczalnie jest wywołana przez zakażenie bakteryjne.

Dzieci i młodzież

- Zakażenia płucno-oskrzelowe wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.
- Powikłane zakażenia układu moczowego i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

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

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

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

Dorośli

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

Wskazania		Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym zmiana na leczenie doustne)
	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej wywołane przez bakterie Gram-ujemne	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	5 do 14 dni
Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez bakterie Gram-ujemne		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
Zakażenia kości i stawów		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	maksymalnie 3 miesiące
Leczenie zakażeń u pacjentów z neutropenią. Cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	Leczenie należy kontynuować przez cały okres występowania neutropenii.
Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką wąglika należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku.		400 mg 2 razy na dobę	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>

Dzieci i młodzież

Wskazania	Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym jak najszybsza zmiana na leczenie doustne)
Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą	10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	10 do 14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	6 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę do 10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	10 do 21 dni
Płucna postać wąglika (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką wąglika należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku.	10 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę do 15 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>

Inne ciężkie zakażenia	10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę	Zależnie od rodzaju zakażenia
------------------------	---	-------------------------------

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek i wątroby

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

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

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

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

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

Niska temperatura może wywoływać powstanie precipitatów, które ulegają rozpuszczeniu w temperaturze pokojowej. Produkt leczniczy Cipronex należy przed podaniem ogrzać do temperatury pokojowej.

Cyprofloksacynę należy podawać w postaci infuzji dożylnych.

Czas trwania infuzji u dzieci wynosi 60 minut.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne chinolony lub którąkolwiek 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

Należy unikać stosowania cyprofloksacyny u pacjentów, u których w przeszłości podczas stosowania produktów zawierających chinolony lub fluorochinolony występowały ciężkie działania niepożądane

(patrz punkt 4.8). Leczenie tych pacjentów cyprofloksacyną należy rozpoczynać tylko w przypadku braku alternatywnych metod leczenia i po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3).

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

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

Zakażenia paciorkowcami (w tym *Streptococcus pneumoniae*)

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

Zakażenia układu płciowego

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

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

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

Biegunka podróżnych

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

Zakażenia kości i stawów

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

Płucna postać węgliką

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 węgliką.

Dzieci i młodzież

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

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

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

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

Częstość występowania artropatii związanej z lekiem w ciągu rocznej obserwacji wynosiła odpowiednio 9,0% i 5,7%. Zwiększenie, wraz z upływem czasu, częstości występowania artropatii o przypuszczalnym związku z lekiem nie było istotne statystycznie pomiędzy grupami. Leczenie można rozpocząć wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwe działania niepożądane związane ze stawami i (lub) otaczającymi tkankami (patrz punkt 4.8).

Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy

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

Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek

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

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

Inne 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.

Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane leku

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

Układ mięśniowo-szkieletowy

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

Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

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

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

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

Wrażliwość na światło

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

Ośrodkowy układ nerwowy

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

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony zgłaszano przypadki polineuropatii czuciowej i czuciowo-ruchowej, powodującej parestezje, niedoczulicę, zaburzenia czucia lub osłabienie. Pacjentów leczonych cyprofloksacyną należy poinformować, że jeżeli pojawią się u nich objawy neuropatii, takie jak: ból, pieczenie, mrowienie, zdrętwienie lub osłabienie, powinni powiedzieć lekarzowi o tym przed kontynuowaniem leczenia, aby zapobiec rozwojowi potencjalnie 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 przeciwartmyczne 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 oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę, w powyższej populacji.

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

Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

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

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

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

- olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, rozpoznana miażdżyca czy zespół Sjögrena), lub dodatkowo
- występowania innych czynników ryzyka lub stanów predysponujących do wystąpienia niedomykalności zastawki serca (np. infekcyjne zapalenie wsierdza).

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

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

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

Dysglukemia

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

Układ pokarmowy

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

Nerki i układ moczowy

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Wątroba i drogi żółciowe

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny występowała martwica wątroby i 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 czy u pacjenta nie występuje hemoliza.

Oporność

W trakcie lub po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną może być wyizolowany szczep bakteryjny odporny 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). Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanidyny jest przeciwwskazane. Dlatego też należy uważnie obserwować czy u pacjentów przyjmujących te substancje równocześnie z cyprofloksacyną nie występują objawy kliniczne przedawkowania; może też być konieczne oznaczenie stężenia tych substancji (np. teofiliny) w osoczu (patrz punkt 4.5).

Metotreksat

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

Interakcje z badaniami

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

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

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

Zaburzenia widzenia

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek działania niepożądane dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą.

Obciążenie NaCl

U pacjentów, dla których przyjmowanie sodu stanowi problem medyczny (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym itd.) należy wziąć pod uwagę dodatkowe obciążenie sodem.

Ten produkt leczniczy zawiera 3,54 mg (0,15 mmol) sodu w 1 ml, co odpowiada 0,18% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

1 pojemnik 50 ml zawiera 177 mg sodu, co odpowiada 8,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

1 pojemnik 100 ml zawiera 354 mg sodu, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

1 pojemnik 200 ml zawiera 708 mg sodu, co odpowiada 35,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Dobowa dawka tego produktu 600 ml (1200 mg cyprofloksacyny) odpowiada 106% maksymalnego dziennego spożycia sodu zaleconego przez WHO.

Cipronex należy uznać za produkt z wysoką zawartością sodu, zwłaszcza w przypadku jego stosowania przez długi okres czasu (powyżej 1 miesiąca). Należy to wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów będących na diecie z niską zawartością sodu.

Produkt można mieszać z innymi roztworami do wlewów dożylnych wymienionymi w punkcie 6.6. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika, powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie innych produktów na cyprofloksacynę

Leki powodujące wydłużanie odstępu QT

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

Probenecyd

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

Metoklopramid

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

Omeprazol

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

Oddziaływanie cyprofloksacyny na inne produkty lecznicze

Tyzanidyna

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

Metotreksat

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

Teofilina

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

Inne pochodne ksantyn

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

Fenytoina

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

Cyklosporyna

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

Glibenklamid

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

Duloksetyna

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

Ropinirol

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

Lidokaina

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

Klozapina

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

Syldenafil

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

Agomelatyna

W badaniach klinicznych wykazano, że fluwoksamina jako silny inhibitor izoenzymu 1A2 cytochromu CYP450, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny powodując 60-krotne zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Chociaż brak danych klinicznych dotyczących możliwych interakcji z cyprofloksacyną, umiarkowanym inhibitorem CYP450 1A2, podczas jednoczesnego ich podawania można oczekiwać podobnego działania (patrz „Cytochrom P450” w punkcie 4.4).

Zolpidem

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i zolpidemu może zwiększyć stężenie zolpidemu we krwi - nie zaleca się jednoczesnego ich podawania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Z ostrożności lepiej jest unikać stosowania cyprofloksacyny w czasie ciąży.

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 maszyn w ruchu może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności, biegunka, wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka oraz odczyn w miejscu wstrzyknięcia lub infuzji.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane, pochodzące z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu cyprofloksacyny do obrotu (leczenie doustne, dożylnie i sekwencyjne), uporządkowane według częstości występowania. Analizę częstości przeprowadzono łącznie dla postaci doustnych i dożylnych cyprofloksacyny.

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ 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, trombocytoza	niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, pancytopenia (zagrożająca życiu), hamowanie czynności szpiku kostnego (zagrożające życiu)	
Zaburzenia układu			reakcje alergiczne,	reakcja anafilaktyczna,	

immunologicznego			obrzęk alergiczny, obrzęk naczynioruchowy	wstrząs anafilaktyczny (zagrożający życiu) (patrz punkt 4.4), reakcja podobna do choroby posurowiczej	
Zaburzenia endokrynologiczne					zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone</i>)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		brak łaknienia	hiperglikemia (patrz „Dysglikemia” w punkcie 4.4)		śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia psychiczne*		nadmierna aktywność psychomotoryczna, pobudzenie	splątanie i dezorientacja, reakcje lękowe, niezwykle sny, depresja (z możliwą kulminacją w postaci wyobrażeń i myśli samobójczych lub prób samobójczych bądź samobójstwa) (patrz punkt 4.4), omamy	reakcje psychotyczne (mogące kończyć się wyobrazeniami lub myślami samobójczymi lub próbą samobójczą bądź samobójstwem) (patrz punkt 4.4)	mania, hipomania
Zaburzenia układu nerwowego*		ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia snu, zaburzenia smaku	parestezje i dyzestezje, niedoczulica, drżenie, drgawki (w tym stan padaczkowy, patrz punkt 4.4), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	migrena, zaburzenia koordynacji, zakłócenia chodu, zaburzenia węchu, nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka*			zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie)	zniekształcone widzenie kolorów	

Zaburzenia ucha i błędnika*			szumy uszne, utrata słuchu lub zaburzenie słuchu		
Zaburzenia serca**			tachykardia		arytmia komorowa i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkt 4.4 i 4.9).
Zaburzenia naczyniowe**			rozszerzenie naczyń, niedociśnienie, omdlenia	zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność (w tym stan astmatyczny)		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	wymioty, bóle żołądka i jelit, bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia	zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko mogące zagrażać życiu) (patrz punkt 4.4)	zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny	zaburzenie czynności wątroby, żółtaczką cholestatyczną, 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	ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), DRESS

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Oprócz rutynowych działań ratunkowych, np. 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.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony, kod ATC: J01MA02

Mechanizm działania

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

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 wyodrębnionych szczepach wywołujących zakażenia. Na wrażliwość bakterii na cyprofloksacynę mogą wpływać mechanizmy oporności, inaktywujące inne antybiotyki, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste, np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz czynne usuwanie z komórki.

Występowała oporność plazmidowa kodowana przez geny qnr.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

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

Zalecenia EUCAST

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

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

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

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

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

GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
GATUNKI, U KTÓRYCH NABYTA OPORNOŚĆ MOŻE STANOWIĆ PROBLEM
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i>

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Po 60-minutowym wlewie 200 mg cyprofloksacyny lub podaniu doustnym 250 mg cyprofloksacyny co 12 godzin pola pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu (AUC) były porównywalne. 60-minutowy wlew 400 mg cyprofloksacyny co 12 godzin był równoważny biologicznie dawce doustnej wynoszącej 500 mg co 12 godzin pod względem wartości AUC.

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

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

Dystrybucja

Cyprofloksacyna w niewielkim (20-30%) stopniu wiąże się z białkami. Cyprofloksacyna występuje w osoczu głównie w postaci niezjonizowanej i charakteryzuje ją duża objętość dystrybucji w stanie równowagi, wynosząca 2-3 l/kg masy ciała. Cyprofloksacyna osiąga wysokie stężenia w różnych tkankach, takich jak: płuca (płyn nabłonkowy, makrofagi pęcherzykowe, tkanka biopsyjna), zatoki,

zmiany zapalne (płyn w pęcherzach indukowanych kantarydyną) i układ moczowo-płciowy (mocz, gruczoł krokowy, endometrium), w których całkowite stężenia przekraczają stężenia w osoczu.

Metabolizm

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

Cyprofloksacyna umiarkowanie hamuje izoenzymy 1A2 CYP 450.

Eliminacja

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów z populacji dziecięcej są ograniczone.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Badania tolerancji dotyczące wpływu na stawy

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Roztwór do infuzji zawsze należy podawać oddzielnie, chyba że potwierdzono zgodność z innymi roztworami (lekami). Widoczne oznaki niezgodności farmaceutycznych to np. wytrącenie osadu, zmętnienie i zmiana barwy.

Niezgodności farmaceutyczne występują w przypadku wszystkich roztworów do infuzji (leków), które są nietrwałe pod względem fizycznym lub chemicznym przy wartości pH tych roztworów (np. roztwory penicyliny, roztwory heparyny), zwłaszcza w połączeniu z roztworami, których odczyn wyrównano do zasadowego (pH roztworów cyprofloksacyny: 3,5-4,6).

6.3 Okres ważności

2 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Chronić przed działaniem par i gazów aktywnych chemicznie lub o intensywnym zapachu.

Roztwór jest wrażliwy na działanie światła, dlatego pojemnik należy wyjąć z opakowania bezpośrednio przed użyciem. Jeżeli lek jest narażony na działanie światła dziennego w sposób ciągły dłużej niż przez 3 dni, nie gwarantuje się jego pełnej skuteczności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy formowany z adapterem typu Insocap zawierający 50 ml lub 100 ml, lub 200 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

Na pojemnikach wytłoczone są numer serii i termin ważności.

Opakowanie zawiera odpowiednio:

1 pojemnik 50 ml;

1 lub 40 pojemników po 100 ml;

1 lub 20 pojemników po 200 ml.

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

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

Pojemnik po sprawdzeniu szczelności i zerwaniu folii zabezpieczającej należy podłączyć do aparatu z igłą dwukanałową.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty i nie zawiera cząstek nierozpuszczalnych. Nie należy stosować produktu w razie wystąpienia widocznych zmian w roztworze. Niska temperatura może wywoływać powstanie precipitatów, które ulegają rozpuszczeniu w temperaturze pokojowej. Produkt leczniczy Cipronex należy przed podaniem ogrzać do temperatury pokojowej.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 9488

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lipca 2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO