

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Proxacin 250, 250 mg, tabletki powlekane

Proxacin 500, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg lub 500 mg cyprofloksacyny (*Ciprofloxacinum*) w postaci cyprofloksacyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana 250 mg zawiera 1,3 mg sodu, każda tabletki powlekana 500 mg zawiera 2,6 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki Proxacin 250 są barwy białawej, okrągłe, dwustronnie wypukłe.

Tabletki Proxacin 500 są barwy białawej, podłużne, dwustronnie wypukłe.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkty PROXACIN 250 i PROXACIN 500 tabletki powlekane są wskazane do leczenia poniżej wymienionych 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:
  - zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc produkty Proxacin 250 i Proxacin 500 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.
- Zaostrenie o ciężkim przebiegu przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie wywołane przez bakterie Gram-ujemne.
- Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego. W niepowikłanym zapaleniu pęcherza moczowego produkty Proxacin 250 i Proxacin 500 należy stosować tylko wtedy, gdy użycie innych leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych do leczenia tych zakażeń uzna się za niewłaściwe.
- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Powikłane zakażenia układu moczowego.
- Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.
- Zakażenia układu moczowo-płciowego:

- rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy, wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*;
- zapalenie jądra i najądrza, w tym wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*;
- zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez wrażliwe szczepy *Neisseria gonorrhoeae*.
- 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 wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.
- Powikłane zakażenia układu moczowego oraz 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**

### **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	Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok szczególnie spowodowane przez bakterie Gram-ujemne	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 ostre 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 ostre 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
	Bakteryjne 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 doba (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 i zakażenia w obrębie jamy brzuszej	Biegunka wywołana przez bakterie chorobotwórcze, w tym przez <i>Shigella</i> spp. inne niż <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> typu 1, oraz empiryczne leczenie ciężkiej biegunki podróżnych	500 mg 2 razy na dobę	1 doba
	Biegunka wywołana przez <i>Shigella</i> <i>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 wywołane przez bakterie Gram-ujemne		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 z bakteriami i leczenie) u pacjentów, którzy mogą przyjmować lek doustnie i kiedy jest to uzasadnione klinicznie; jeśli podejrzewa się lub potwierdzi kontakt 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)
Zakażenia płucno-oskrzelowe wywołane przez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u pacjentów z mukowiscydozą	20 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 750 mg na jedną dawkę	10 do 14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego oraz ostre 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 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.)	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.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Klirens kreatyniny [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Stężenie kreatyniny w surowicy [μmol/l]	Dawka 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 w tabletkach 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 na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanimidyny (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 lub 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 wywołanych przez paciorkowce, ze względu na niewystarczającą skuteczność.

#### Zakażenia układu płciowego

Rzeżączkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie szyjki macicy, zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenia narządów miednicy mniejszej mogą być wywołane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. Dlatego cyprofloksacynę należy podawać w leczeniu rzeżączkowego zapalenia cewki moczowej lub szyjki macicy dopiero po upewnieniu się, że zakażenie nie jest wywołane przez szczepy *Neisseria gonorrhoeae* odporne na cyprofloksacynę.

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

Jeśli po 3 dniach leczenia nie zaobserwuje się poprawy klinicznej, 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.

#### Plucna 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 randomizowanego badania podwójnie zaślepionego, 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 klinicznych 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 przypadków 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 decyzję należy oprzeć na wynikach dokumentacji mikrobiologicznej. Badania kliniczne obejmowały dzieci i młodzież w wieku od roku do 17 lat.

#### Inne szczególnie ciężkie zakażenia

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

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

#### Nadwrażliwość

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

#### 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.

#### 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.

#### 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 fluorochinolonomi 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 miąższowego oraz pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania kortykosteroidów.

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

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

#### Nadwrażliwość na światło

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

#### Zaburzenia widzenia

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

#### Ośrodkowy układ nerwowy

Wiadomo, że cyprofloksacyna, tak jak inne chinolony, 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 cyprofloksacyną.

#### Neuropatia obwodowa

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

#### Zaburzenia serca

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na działanie leków wydłużających odstę QT. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę, w tej grupie pacjentów.

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

#### 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 i unikać nadmiernej zasadowości moczu.

#### Zaburzenia czynności nerek

Cyprofloksacyna jest w znacznym stopniu 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 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 możliwym ryzykiem. Wówczas należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy 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).

#### Wpływ na wyniki testów

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

#### Rozwarstwienie aorty i tętniak oraz niedomykalność zastawki serca

Badania epidemiologiczne wskazują, że stosowanie fluorochinolonów może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, zwłaszcza u osób starszych, oraz niedomykalności

zastawki aortalnej i mitralnej. U pacjentów przyjmujących fluorochinolony zgłaszano przypadki tętniaka i rozwarstwienia aorty, często powikłane pęknięciem (w tym przypadki śmiertelne), a także przypadki niedomykalności zastawek serca (patrz punkt 4.8)

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

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

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

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

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

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tablecie, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

#### Oddziaływanie innych produktów na cyprofloksacyne

##### Leki wydłużające odstęp QT

Cyprofloksacyne, 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).

##### Tworzenie kompleksu chelatowego

Jednoczesne podawanie z cyprofloksacyną (doustnie) leków zawierających wielowartościowe kationy lub substancji mineralnych (uzupełniających np. jony wapnia, magnezu, glinu, żelaza), polimerów wiążących fosforany (np. sewelamer lub węglan lantanu), sukralfatu lub leków zobojętniających sok żołądkowy oraz leków o dużej pojemności buforowej (np. tabletki dydanozyny), zawierających jony magnezu, glinu lub wapnia zmniejsza wchłanianie cyprofloksacyny. W związku z tym cyprofloksacyne 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 H<sub>2</sub>.

##### 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 (podawanej drogą doustną), czego skutkiem jest szybsze jej osiągnięcie 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.

### Wpływ 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 w surowicy (7-krotne zwiększenie wartości  $C_{\max}$ , zakres: od 4- do 21-krotnego; 10-krotne zwiększenie AUC, zakres: od 6- do 24-krotnego), kiedy podawano ją jednocześnie z cyprofloksacyną. Zwiększone stężenie tyzanidyny w surowicy wiąże się z nasileniem działania obniżającego ciśnienie i uspokajającego.

#### Metotreksat

Równoczesne stosowanie z cyprofloksacyną może hamować transport metotreksatu przez kanalikuli 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 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 ich działanie przeciwzakrzepowe. Ryzyko może się zmieniać w zależności od rodzaju 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, 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 podczas jednoczesnego stosowania można się spodziewać podobnego działania, jak opisane powyżej (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 lidokaina była dobrze tolerowana, ale podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną mogą występować interakcje związane z działaniami niepożądanymi.

#### Klozapina

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

#### Sildenafil

Podczas jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom syldenafilem drogą doustną w dawce 50 mg oraz cyprofloksacyny w dawce 500 mg, odnotowano w przybliżeniu dwukrotne zwiększenie wartości  $C_{\max}$  oraz AUC syldenafilem. 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, będąca silnym inhibitorem izoenzymu CYP450 1A2, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne zwiększenie narażenia na agomelatynę. Pomimo braku dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwych interakcji, występujących podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną umiarkowanym inhibitorem CYP450 1A2, można spodziewać się występowania podobnego działania (patrz „Cytochrom P450” w punkcie 4.4).

#### Zolpidem

Jednoczesne stosowanie z cyprofloksacyną może powodować zwiększenie stężenia zolpidemu we krwi, nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dostępne dane dotyczące podawania cyprofloksacyny kobietom w ciąży nie wskazują, aby wywoływała ona wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U zwierząt młodych i tuż przed urodzeniem chinolony powodują uszkodzenie niedojrzałych chrząstek stawów. Dlatego też nie można wykluczyć, że produkt 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 u dziecka, nie należy stosować cyprofloksacyny w okresie karmienia piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na swoje działania neurologiczne, cyprofloksacyna może wpływać na czas reakcji. Z tego względu zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są nudności i biegunka.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do <1/1 000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Nadkażenia grzybicze			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Niedokrwistość Neutropenia Leukocytoza Trombocytopenia Trombocytoza	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 endokrynologiczne					zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. <i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic</i> )

					<i>hormone)</i>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)		śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia psychiczne*</b>		Nadmierna aktywność psychomotoryczna Pobudzenie	Spłątanie i dezorientacja Reakcje lękowe Niezwyczajne sny Depresja (mogąca prowadzić do myśli samobójczych albo myśli lub prób samobójczych i samobójstwa) (patrz punkt 4.4) Omamy	Reakcje psychotyczne (mogące prowadzić do myśli samobójczych albo myśli lub prób samobójczych i samobójstwa) (patrz punkt 4.4).	Mania, w tym hipomania
<b>Zaburzenia układu nerwowego*</b>		Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia snu Zaburzenia smaku	Parestezje Dyzestezje Niedoczulica Drżenie Drgawki (w tym stan padaczkowy) patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Migrena Zaburzenia koordynacji Zaburzenia chodu Zaburzenia węchu Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i guz rzekomy mózgu	Neuropatia obwodowa i polineuropatia (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia oka*</b>			Zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie)	Zaburzenie widzenia barw	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika*</b>			Szumy uszne Utrata słuchu lub zaburzenia słuchu		
<b>Zaburzenia serca**</b>			Tachykardia		Komorowe zaburzenia rytmu i zaburzenia typu <i>torsade de pointes</i> (notowane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT), wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9).
<b>Zaburzenia naczyniowe**</b>			Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie Omdlenia	Zapalenie naczyń	

<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			Duszność (w tym stan astmatyczny)		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Biegunka	Wymioty Bóle żołądka i jelit i bóle brzucha Niestrawność Wzdęcia	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko mogące zagrażać życiu) (patrz punkt 4.4)	Zapalenie trzustki	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny	Zaburzenie czynności wątroby Żółtaczka cholestatyczna Zapalenie wątroby	Martwica wątroby (bardzo rzadko prowadząca do zagrażającej życiu niewydolności wątroby) (patrz punkt 4.4)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka Świąd Pokrzywka	Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Wybroczyny Rumień wielopostaciowy Rumień guzowaty Zespół Stevensa-Johnsona (mogący zagrażać życiu) Toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka (mogące zagrażać życiu)	Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*</b>		Bóle mięśniowo-szkieletowe (np. ból kończyn, ból pleców, ból klatki piersiowej) Bóle stawów	Ból mięśni Zapalenie stawów Zwiększone napięcie i kurcze mięśni	Oslabienie mięśni Zapalenie ścięgna Zerwanie ścięgna (głównie ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.4) Nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zaburzenia czynności nerek	Niewydolność nerek Krwiomocz Krystaluria (patrz punkt 4.4). Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek		

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*</b>		Osłabienie Gorączka	Obrzęk Pocenie się (nadmierna potliwość)		
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Zwiększenie aktywności amylazy		Zwiększenie wartości INR (u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K)

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

#### Dzieci i młodzież

Występowanie wymienionej powyżej artropatii (ból stawów, zapalenie stawów) 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 prowadziło do wystąpienia lekkich objawów toksyczności. Ostre przedawkowanie po przyjęciu 16 g wywoływało ostrą niewydolność nerek.

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

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



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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony.

Kod ATC: J01 MA 02

#### Mechanizm działania

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm oporności

W warunkach *in vitro* oporność na cyprofloksacynę może rozwinąć się w wyniku wielostopniowych mutacji w genach kodujących docelowe miejsca działania: gyrazę DNA i topoizomerazę IV. Stopień oporności krzyżowej pomiędzy cyprofloksacyną a innymi fluorochinolonami wykazuje dużą zmienność. Pojedyncze mutacje nie muszą prowadzić do wystąpienia oporności klinicznej, ale wielokrotne mutacje zwykle powodują oporność kliniczną na wiele substancji czynnych z danej grupy lub na wszystkie z nich.

Mechanizmy oporności polegające na nieprzepuszczalności i (lub) czynnym usuwaniu substancji czynnej z wnętrza komórki, mogą mieć zmienny wpływ na wrażliwość na fluorochinolony, co zależy od właściwości fizykochemicznych poszczególnych substancji czynnych z danej grupy i powinowactwa do każdej z substancji czynnych układów transportujących. Wszystkie mechanizmy oporności *in vitro* występują powszechnie w wyodrębnionych szczepach klinicznych. Na wrażliwość bakterii na cyprofloksacynę mogą wpływać mechanizmy oporności, inaktywujące inne antybiotyki, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (rozpowszechniony 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.

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla cyprofloksacyny. Są one wymienione tutaj: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

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, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego leku w co najmniej kilku rodzajach zakażeń budzi wątpliwość.

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

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Inne bakterie</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>Gatunki, u których może wystąpić oporność nabyta</b>
<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> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</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>
<b>Gatunki o oporności naturalnej</b>
<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 urealiticum</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 doustnie 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 wąglika. (2): Metycylinooporne szczepy <i>S. aureus</i> są bardzo często oporne na fluorochinolony. Współczynnik występowania oporności na metycylinę u wszystkich gatunków gronkowca wynosi około 20 do 50% i jest zwykle większy u szczepów wyizolowanych z zakażeń szpitalnych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po 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-minutowym wlewie co 12 godzin.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

Stwierdzono małe stężenia czterech metabolitów, które zidentyfikowano jako: deetylenocyprofloksacyna (M 1), sulfocyprofloksacyna (M 2), oksocyprofloksacyna (M 3) i formylocyprofloksacyna (M 4). Metabolity te wykazują działanie przeciwbakteryjne *in vitro*, ale w mniejszym stopniu niż związek macierzysty. Cyprofloksacyna umiarkowanie hamuje izoenzymy 1A2 CYP 450.

### Wydalanie

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

Wydalanie cyprofloksacyny (% dawki)		
	Podanie doustne	
	Mocz	Kał
Cyprofloksacyna	44,7	25,0
Metabolity (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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 dzieci i młodzieży są ograniczone.

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

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

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego lub 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 słabe działanie fotomutagenne lub 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 dużych, 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

Skrobia żelowana  
Celuloza mikrokryształiczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kroskarmeloza sodowa

#### Skład otoczki

Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3. Okres ważności

3 lata.

### 6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w jednym blistrze z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

### 6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

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

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

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Proxacin 250 - 10335  
Proxacin 500 - 10336

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2004 r.  
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.2014 r.

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