

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, roztwór do infuzji  
Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, roztwór do infuzji  
Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg cyprofloksacyny (*Ciprofloxacinum*) w postaci wodorosiarczanu.

50 ml roztworu zawiera 100 mg cyprofloksacyny.  
100 ml roztworu zawiera 200 mg cyprofloksacyny.  
200 ml roztworu zawiera 400 mg cyprofloksacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór  
pH roztworu: 4,0 do 4,9

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Roztwór do infuzji Ciprofloxacin Kabi jest wskazany w leczeniu poniżej wymienionych zakażeń (patrz punkty 4.4 i 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia należy zwrócić szczególną uwagę na dostępne informacje dotyczące oporności na cyprofloksacynę.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### Pacjenci dorośli

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne:
  - Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W zaostrzeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc cyprofloksacynę należy stosować tylko wtedy, gdy zastosowanie innych leków przeciwbakteryjnych, powszechnie zalecanych w leczeniu tych zakażeń, zostanie uznane za niewłaściwe.
  - Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzeni oskrzeli.
  - Zapalenie płuc.
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie spowodowane przez bakterie Gram-ujemne.
- Zakażenia układu moczowego:
  - Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek.
  - Powikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek.
  - Bakteryjne zapalenie gruczołu krokowego.

- Zakażenia narządów płciowych
  - 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 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 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 stosować do leczenia ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży, jeżeli uzna się to za konieczne. Leczenie powinni rozpoczynać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy i (lub) ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Dawka zależy od wskazania, ciężkości i miejsca zakażenia, wrażliwości na cyprofloksacynę drobnoustrojów wywołujących zakażenie, 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 leczeniu dożylnym można zmienić leczenie na doustne - tabletkami lub zawiesiną, jeżeli lekarz uzna to za wskazane ze względów klinicznych. Należy zmienić leczenie dożylnie na doustne tak szybko, jak to możliwe.

W przypadkach ciężkich zakażeń lub jeśli pacjent nie może przyjąć tabletki (np. jest żywiony pozajelitowo) zaleca się rozpoczęcie leczenia dożylnym podaniem cyprofloksacyny, aż do momentu kiedy możliwa będzie zmiana 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 lekami przeciwbakteryjnymi.

W zależności od drobnoustroju wywołującego zakażenie, podczas leczenia niektórych zakażeń (np. zapalenie narządów miednicy mniejszej, zakażenia jamy brzusznej, zakażenia u pacjentów z neutropenią i zakażenia kości i stawów) może być konieczne stosowanie cyprofloksacyny w skojarzeniu z innymi odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi.

| Wskazania                                                                   |                                                                                                                                                                                           | Dawka dobową<br>w miligramach                           | Całkowity czas trwania<br>leczenia (w tym jak<br>najszybsza zmiana<br>na leczenie doustne)                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia dolnych dróg oddechowych                                          |                                                                                                                                                                                           | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 7 do 14 dni                                                                                                  |
| Zakażenia<br>górnych dróg<br>oddechowych                                    | Zaostrzenie przewlekłego zapalenia<br>zatok                                                                                                                                               | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 7 do 14 dni                                                                                                  |
|                                                                             | Przewlekłe ropne zapalenie ucha<br>środkowego                                                                                                                                             | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 7 do 14 dni                                                                                                  |
|                                                                             | Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego                                                                                                                                                      | 400 mg 3 razy<br>na dobę                                | 28 dni do 3 miesięcy                                                                                         |
| Zakażenia<br>układu<br>moczowego                                            | Ostre i powikłane odmiedniczkowe<br>zapalenie nerek                                                                                                                                       | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 7 do 21 dni,<br>w szczególnych<br>okolicznościach<br>(np. ropnie) może być<br>kontynuowane powyżej<br>21 dni |
|                                                                             | Bakteryjne zapalenie gruczołu<br>krokowego                                                                                                                                                | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 2 do 4 tygodni (ostre)                                                                                       |
| Zakażenia<br>narządów<br>płciowych                                          | Zapalenie jądra i najądrza oraz<br>zapalenie narządów miednicy<br>mniejszej, w tym przypadki zakażenia<br>wrażliwymi szczepami <i>Neisseria<br/>gonorrhoeae</i>                           | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | co najmniej 14 dni                                                                                           |
| Zakażenia<br>układu<br>pokarmowego<br>oraz<br>zakażenia<br>jamy<br>brzuszej | Biegunka wywołana przez bakterie<br>chorobotwórcze, w tym <i>Shigella spp.</i><br>inne niż <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1<br>oraz empiryczne leczenie ciężkiej<br>biegunki podróźnych | 400 mg 2 razy<br>na dobę                                | 1 dzień                                                                                                      |
|                                                                             | Biegunka wywołana przez <i>Shigella<br/>dysenteriae</i> typu 1                                                                                                                            | 400 mg 2 razy<br>na dobę                                | 5 dni                                                                                                        |
|                                                                             | Biegunka wywołana przez <i>Vibrio<br/>cholerae</i>                                                                                                                                        | 400 mg 2 razy<br>na dobę                                | 3 dni                                                                                                        |
|                                                                             | Dur brzuszny                                                                                                                                                                              | 400 mg 2 razy<br>na dobę                                | 7 dni                                                                                                        |
|                                                                             | Zakażenia jamy brzusznej wywołane<br>przez bakterie Gram-ujemne                                                                                                                           | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 5 do 14 dni                                                                                                  |
| Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez<br>bakterie Gram-ujemne    |                                                                                                                                                                                           | 400 mg 2 razy<br>na dobę do<br>400 mg 3 razy<br>na dobę | 7 do 14 dni                                                                                                  |
| Zakażenia kości i stawów                                                    |                                                                                                                                                                                           | 400 mg 2 razy<br>na dobę do                             | maksymalnie 3 miesiące                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                |                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | 400 mg 3 razy na dobę                          |                                                                       |
| Pacjenci z neutropenią z gorączką, która przypuszczalnie jest wywołana przez zakażenie bakteryjne.<br>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.<br>Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi kontakt z laseczką wąglika, podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć jak najszybciej. | 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 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 oraz 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 i leczenie) u pacjentów, u których konieczne jest leczenie pozajelitowe; jeśli podejrzewa się lub potwierdzi kontakt z laseczką wąglika, podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć jak najszybciej | 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 w zależności od ciężkości zakażenia i klirensu kreatyniny.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Zalecane dawki początkowe i podtrzymujące u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

|                                         |      |                          |
|-----------------------------------------|------|--------------------------|
| Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej | >169 | 200-400 mg co 24 godziny |
|-----------------------------------------|------|--------------------------|

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie przeprowadzono badań dotyczących dawkowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby.

#### Sposób podawania

Przed użyciem należy obejrzeć roztwór do infuzji Ciprofloxacin Kabi. Nie należy podawać produktu leczniczego w przypadku wystąpienia zmętnienia.

Cyprofloksacynę należy podawać w infuzji dożylniej. U dzieci czas trwania infuzji wynosi 60 minut.

U pacjentów dorosłych czas trwania infuzji produktu leczniczego Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml wynosi 60 minut, a produktu leczniczego Ciprofloxacin Kabi 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 6.6).

### **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).

#### Długotrwałe, zaburzające sprawność i potencjalnie nieodwracalne ciężkie działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących chinolony i fluorochinolony, niezależnie od ich wieku i istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadko 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.

#### Pacjenci z miastenią

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

#### 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 miażdżycza 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.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

Pacjenta 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.

#### Cieężkie 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 wywołanych przez paciorkowce, ze względu na niewystarczającą skuteczność.

#### Zakażenia układu płciowego

Zapalenie jądra i najądrza oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej może być wywołane przez oporny na fluorochinolony szczep *Neisseria gonorrhoeae*. W 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 klinicznej poprawy, należy rozważyć inne sposoby leczenia.

#### Zakażenia dróg moczowych

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.

#### Zakażenia jamy brzusznej

Dane dotyczące skuteczności cyprofloksacyny w leczeniu zakażeń pooperacyjnych 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 w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwbakteryjnymi należy stosować 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 kierować się narodowymi i (lub) międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia węgliką.

### Zaburzenia widzenia

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub jakiekolwiek zmiany dotyczące oczu, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem okulistą.

### 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 obejmującego podwójnie ślepą próbę, randomizowanego badania, w którym oceniano zastosowanie cyprofloksacyny u dzieci (cyprofloksacyna: n = 335, średni wiek = 6,3 roku; produkty lecznicze porównawcze: n = 349, średni wiek = 6,2 roku; przedział wieku = 1 do 17 lat), wskazały na następującą częstość występowania artropatii przypuszczalnie związanej ze stosowaniem produktu leczniczego (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 produktem leczniczym w ciągu rocznej obserwacji wynosiła odpowiednio 9,0% i 5,7%. Zwiększenie, wraz z upływem czasu, częstości występowania artropatii o przypuszczalnym związku z produktem leczniczym nie było istotne statystycznie pomiędzy grupami. Leczenie można rozpocząć wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ze względu na możliwe działania niepożądane dotyczące stawów i (lub) otaczających tkanek (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 1 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 1 do 17 lat.

### Inne specyficzne ciężkie zakażenia

W innych ciężkich zakażeniach, cyprofloksacynę stosuje się zgodnie z oficjalnymi wytycznymi lub po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, jeśli nie można zastosować innego leczenia lub w przypadku niepowodzenia leczenia konwencjonalnego 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.

### Zapalenie ścięgna i zerwanie ścięgna

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 (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.

### Wrażliwość na światło

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

### Drgawki

Cyprofloksacyna, podobnie jak inne chinolony wywołuje drgawki lub obniża próg drgawkowy. Odnotowano 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).

### Reakcje psychiczne

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 stosowanie cyprofloksacyny.

### 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 obciążonych czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT;
- jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstęg QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne);
- niewyrównane zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia);
- choroby serca (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, bradykardia).

Pacjenci w podeszłym wieku oraz kobiety mogą być bardziej wrażliwi na produkty lecznicze wydłużające odstęg QT. Dlatego też, u tych pacjentów należy zachować ostrożność stosując fluorochinolony, w tym cyprofloksacynę.

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

#### Dysglukemia

W przypadku 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 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 produkty lecznicze hamujące perystaltykę jelit.

#### Nerki i układ moczowy

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny stwierdzano występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.8). Pacjentów stosujących cyprofloksacynę należy dobrze nawodnić i 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 dostosowanie dawki zgodnie z punktem 4.2, aby uniknąć nasilenia działań niepożądanych wskutek kumulacji cyprofloksacyny.

#### Wątroba i drogi żółciowe

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny występowała martwica wątroby i zagrażająca życiu niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy choroby wątroby (np. brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość brzucha), leczenie należy przerwać.

#### Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-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 występują 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 jednocześnie stosowanych substancji metabolizowanych przez ten enzym (np. teofilina, kłozapina, olanzapina, ropinirol, tyzanidyna, duloksetyna, agomelatyna). Dlatego też należy uważnie obserwować, czy u pacjentów stosujących te substancje jednocześnie z cyprofloksacyną nie występują kliniczne objawy przedawkowania; może też być konieczne oznaczenie stężenia tych substancji (np. teofiliny) w osoczu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i tyzanidyny jest przeciwwskazane.

#### Metotreksat

Nie zaleca się podawania cyprofloksacyny jednocześnie 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.

### Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Odnotowano przypadki występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia podczas dożylnego podawania cyprofloksacyny. Reakcje te są częstsze, jeżeli czas infuzji wynosi 30 minut lub krócej. Mogą się pojawiać w postaci miejscowej reakcji skórnej, ustępującej wkrótce po zakończeniu infuzji. Nie ma przeciwwskazań do kolejnego podawania dożylnego, o ile reakcja nie nawraca ani nie nasila się.

### Obciążenie NaCl

Produkt leczniczy zawiera 347 mg sodu na 100 ml co odpowiada 17% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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

### Oddziaływanie innych produktów leczniczych na cyprofloksacynę

#### Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Cyprofloksacynę, podobnie jak inne fluorochinolony, należy stosować ostrożnie u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT (np. leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne) (patrz punkt 4.4).

#### Probenecyd

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

#### Metoklopramid

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

#### Omeprazol

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i produktów leczniczych zawierających omeprazol powoduje nieznaczne zmniejszenie wartości  $C_{max}$  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 w osoczu (7-krotne zwiększenie wartości  $C_{max}$ , zakres: od 4- do 21-krotnego; 10-krotne zwiększenie wartości AUC, zakres: od 6- do 24-krotnego), kiedy podawano ją jednocześnie z cyprofloksacyną. Zwiększone stężenie tyzanidyny w osoczu wiąże się z nasileniem działania obniżającego ciśnienie i uspokajającego.

#### Metotreksat

Jednoczesne 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 jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Teofilina

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i teofiliny może prowadzić do niepożądanego zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu i wystąpienia jej działań niepożądanych, które bardzo rzadko mogą

zagrozić życiu lub powodować zgon. Stosując jednocześnie oba produkty lecznicze, 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 produktu leczniczego.

#### Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych 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.

#### Antagoniści witaminy K

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny z antagonistami witaminy K może nasilać ich działanie przeciwzakrzepowe. Ryzyko może się zmieniać w zależności od istniejącego zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, więc trudno jest ocenić, w jakim stopniu zastosowanie fluorochinolonu wpłynie na wartość INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Należy często kontrolować wartości INR w trakcie i krótko po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną stosowaną jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryna, acenokumarol, fenpropakumon, fluindion).

#### Glibenklamid

W niektórych przypadkach jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i glibenklamidu może nasilać działanie glibenklamidu (hipoglikemia).

#### Duloksetyna

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne stosowanie duloksetyny i silnych inhibitorów izoenzymu CYP450 1A2, np. fluwoksaminy, może spowodować zwiększenie wartości AUC i  $C_{max}$  duloksetyny. Chociaż brak danych klinicznych dotyczących możliwych interakcji z cyprofloksacyną, podczas jednoczesnego stosowania 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 krótko po zakończeniu leczenia skojarzonego z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4).

#### Lidokaina

Wykazano, że u osób zdrowych w wyniku podawania produktów leczniczych zawierających lidokainę jednocześnie z cyprofloksacyną, umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP450 1A2, klirens lidokainy podawanej dożylnie zmniejsza się o 22%. Chociaż lidokaina była dobrze tolerowana, podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną mogą wystąpić działania niepożądane.

#### 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 krótko po zakończeniu leczenia skojarzonego z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.4).

#### Sildenafil

U osób zdrowych po podaniu doustnej dawki 50 mg sildenafilu i 500 mg cyprofloksacyny, wartości  $C_{max}$  i AUC sildenafilu zwiększały się około dwukrotnie. Należy więc zachować ostrożność stosując cyprofloksacynę jednocześnie z sildenafilem, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka.

#### Agomelatyna

W badaniach klinicznych wykazano, że fluwoksamina, jako silny inhibitor izoenzymu CYP450 1A2, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, co powoduje 60-krotny wzrost ekspozycji na agomelatynę. Pomimo braku dostępnych danych klinicznych dotyczących możliwych interakcji występujących podczas leczenia skojarzonego 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 wzrost stężenia zolpidemu, nie zaleca się więc jednoczesnego stosowania.

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

#### Ciąża

Dostępne dane dotyczące podawania cyprofloksacyny kobietom w okresie 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 leczniczy może powodować uszkodzenie chrząstki stawowej u niedojrzałego organizmu ludzkiego lub płodu (patrz punkt 5.3). Zaleca się unikania stosowania cyprofloksacyny u kobiet w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Cyprofloksacyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z ryzykiem uszkodzenia chrząstek stawów nie należy stosować cyprofloksacyny podczas 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, biegunka, wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka oraz odczyn w miejscu wstrzyknięcia lub infuzji.

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

| Klasyfikacja układów i narządów            | Często<br>≥1/100 do<br><1/10 | Niezbyt często<br>≥1/1 000 do<br><1/100          | Rzadko<br>≥1/10 000 do<br><1/1 000                                                                                                                                                                        | Bardzo rzadko<br><1/10 000                                                                                                                                         | Częstość nieznana<br>(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)                                                          |
|--------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>  |                              | Nadkażenia grzybicze                             |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>  |                              | Eozynofilia                                      | Leukopenia<br>Niedokrwistość<br>Neutropenia<br>Leukocytoza<br>Trombocytopenia<br>Trombocytemia                                                                                                            | Niedokrwistość hemolityczna<br>Agranulocytoza (zagrożająca życiu)<br>Pancytopenia (zagrożająca życiu)<br>Zahamowanie czynności szpiku kostnego (zagrożające życiu) |                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>  |                              |                                                  | Reakcje alergiczne<br>Obrzęk alergiczny (obrzęk naczynioruchowy)                                                                                                                                          | Reakcja anafilaktyczna<br>Wstrząs anafilaktyczny (zagrożający życiu) (patrz punkt 4.4)<br>Zespół choroby posurowiczej                                              |                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>        |                              |                                                  |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    | Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                              | Jadłowstręt<br>Zmniejszone łaknienie             | Hiperglikemia<br>Hipoglikemia (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    | Śpiączka hipoglikemiczna (patrz punkt 4.4)                                                                                            |
| <b>Zaburzenia psychiczne*</b>              |                              | Nadmierna aktywność psychomotoryczna, pobudzenie | Splątanie i dezorientacja<br>Reakcje lękowe<br>Niezwyczajne sny<br>Depresja (mogące kończyć się wyobrażeniami lub myślami samobójczymi lub próbą samobójczą bądź samobójstwem) (patrz punkt 4.4)<br>Omamy | Reakcje psychotyczne (mogące kończyć się wyobrażeniami lub myślami samobójczymi lub próbą samobójczą bądź samobójstwem) (patrz punkt 4.4)                          | Reakcje maniakalne, w tym hipomania                                                                                                   |

|                                                                       |                      |                                                                           |                                                                                                                                                |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu nerwowego*</b>                                   |                      | Ból głowy<br>Zawroty głowy<br>Zaburzenia snu<br>Zaburzenia smaku          | Parestezje i dyzestezje<br>Niedoczulica<br>Drżenie<br>Drgawki (w tym stan padaczkowy, patrz punkt 4.4)<br>Zawroty głowy pochodzenia obwodowego | Migrena<br>Zaburzenia koordynacji<br>Zaburzenia chodu<br>Zaburzenia węchu<br>Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i guz rzekomy mózgu | Neuropatia obwodowa i polineuropatia (patrz punkt 4.4)                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia oka*</b>                                                |                      |                                                                           | Zaburzenia widzenia (np. podwójne widzenie)                                                                                                    | Zniekształcone widzenie kolorów                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika*</b>                                    |                      |                                                                           | Szumy uszne<br>Utrata słuchu lub zaburzenie słuchu                                                                                             |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia serca**</b>                                             |                      |                                                                           | Tachykardia                                                                                                                                    |                                                                                                                                 | Arytmia komorowa, torsade de pointes (zgłaszane przeważnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT)<br>Wydłużenie odstępu QT w EKG (patrz punkty 4.4 i 4.9) |
| <b>Zaburzenia naczyniowe**</b>                                        |                      |                                                                           | Rozszerzenie naczyń<br>Niedociśnienie<br>Omdlenia                                                                                              | Zapalenie naczyń                                                                                                                |                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                      |                                                                           | Duszność (w tym stan astmatyczny)                                                                                                              |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Nudności<br>Biegunka | Wymioty<br>Bóle żołądka i jelit i bóle brzucha<br>Niestrawność<br>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<br>Zwiększenie stężenia bilirubiny | Zaburzenia czynności wątroby<br>Żółtaczką cholestatyczną<br>Zapalenie wątroby                                                                  | Martwica wątroby (bardzo rzadko postępująca w zagrażającą życiu niewydolność wątroby) (patrz punkt 4.4)                         |                                                                                                                                                                           |

|                                                           |                                                                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>               |                                                                                          | Wysypka<br>Świąd<br>Pokrzywka                                                                                        | Reakcje<br>wrażliwości na<br>światło<br>(patrz punkt 4.4)                                                                                           | Wybroczyny<br>Rumień<br>wielopostaciowy<br>Rumień<br>guzowaty<br>Zespół Stevensa-<br>Johnsona<br>(mogący<br>zagrażać życiu)<br>Toksyczne<br>martwiczne<br>oddzielanie się<br>naskórka<br>(mogące<br>zagrażać życiu) | Ostra uogólniona<br>osutka krostkowa<br>(AGEP,<br>ang. Acute<br>Generalised<br>Exanthematous<br>Pustulosis)<br>Zespół DRESS<br>(polekowa reakcja<br>z eozynofilią<br>i objawami<br>ogólnymi,<br>ang. Drug<br>Reaction with<br>Eosinophilia and<br>Systemic<br>Symptoms) |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*</b> |                                                                                          | Bóle<br>mięśniowo-<br>szkieletowe<br>(np. ból<br>kończyn,<br>ból pleców,<br>ból klatki<br>piersiowej)<br>Bóle stawów | Ból mięśni<br>Zapalenie<br>stawów<br>Zwiększone<br>napięcie i kurcze<br>mięśni                                                                      | Oslabienie<br>mięśni<br>Zapalenie<br>ścięgien<br>Zerwanie<br>ścięgna (głównie<br>ścięgna<br>Achillea) (patrz<br>punkt 4.4)<br>Nasilenie<br>objawów<br>miastonii<br>(patrz punkt 4.4)                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                  |                                                                                          | Zaburzenia<br>czynności<br>nerek                                                                                     | Niewydolność<br>nerek<br>Krwiomocz<br>Występowanie<br>kryształów<br>w moczu<br>(patrz punkt 4.4)<br>Kanalikowo-<br>śródmiąższowe<br>zapalenie nerek |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*</b>       | Reakcje<br>w miejscu<br>wstrzyknięci<br>a i infuzji<br>(dotyczy<br>podania<br>dożylnego) | Oslabienie<br>Gorączka                                                                                               | Obrzęk<br>Pocenie się<br>(nadmierna<br>potliwość)                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                              |                                                                                          | Zwiększenie<br>aktywności<br>fosfatazy<br>zasadowej we<br>krwi                                                       | Zwiększenie<br>aktywności<br>amylazy                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                     | Zwiększenie<br>wartości<br>znormalizowane-<br>go współczynnika<br>protrombinowego<br>(u pacjentów,<br>którym podaje się<br>antagonistów<br>witaminy K)                                                                                                                  |

\* W związku ze stosowaniem chinolonów i fluorochinolonów, w niektórych przypadkach niezależnie od istniejących wcześniej czynników ryzyka, zgłaszano bardzo rzadko 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 psychiczne (w tym zaburzenia snu, lęk, ataki paniki, depresja i myśli samobójcze), zaburzenia pamięci i koncentracji, 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 częstością w podgrupach pacjentów otrzymujących leczenie dożylnie lub sekwencyjne (dożylnie, a następnie doustnie):

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

#### Dzieci i młodzież

Występowanie wymienionej powyżej artropatii (ból stawów, zapalenie stawów) odnosi się do danych zgromadzonych w badaniach u pacjentów 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 zastosowaniu 12 g prowadziło do wystąpienia lekkich objawów toksyczności.

Ostre przedawkowanie po przyjęciu 16 g wywoływało ostrą niewydolność nerek.

#### Objawy

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

#### Leczenie

Oprócz rutynowych działań ratunkowych np. opróżnianie komór serca, a następnie podanie węgla aktywowanego, zaleca się monitorowanie czynności nerek, w tym pH moczu i w razie konieczności zakwaszanie moczu, aby zapobiec powstawaniu kryształów w moczu. Leki zobojętniające kwas, zawierające wapń lub magnez, mogą teoretycznie zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny po przedawkowaniu.

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

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe. Należy monitorować EKG z uwagi na możliwość wystąpienia wydłużenia 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.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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 klinicznych. Na wrażliwość bakterii na cyprofloksacynę mogą wpływać mechanizmy oporności, inaktywujące inne antybiotyki, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (bardzo częste, np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz czynne usuwanie z komórki. Występowała oporność plazmidowa kodowana przez geny qnr.

#### Zakres działania przeciwbakteryjnego

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

#### Stężenia graniczne EUCAST (wersja 7.1 obowiązująca od 10.03.2017)

| Drobnoustroje                              | Wrażliwe           | Oporne        |
|--------------------------------------------|--------------------|---------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                  | S $\leq$ 0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l  |
| <i>Pseudomonas spp.</i> <sup>1</sup>       | S $\leq$ 0,5 mg/l  | R > 0,5 mg/l  |
| <i>Acinetobacter spp.</i> <sup>1</sup>     | S $\leq$ 1 mg/l    | R > 1 mg/l    |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>    | S $\leq$ 1 mg/l    | R > 1 mg/l    |
| <i>Haemophilus influenzae</i>              | S $\leq$ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| <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> <sup>2</sup> | S $\leq$ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem | S $\leq$ 0,25 mg/l | R > 0,5 mg/l  |

<sup>1</sup> Wartości graniczne dotyczące leczenia dużymi dawkami (0,4 g  $\times$  3 dożylnie)

<sup>2</sup> Wartości graniczne dotyczące stosowania w profilaktyce choroby meningokokowej

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. Jeżeli jest to konieczne należy zwrócić się do eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lokalną lekooporność przydatność tego produktu leczniczego w niektórych zakażeniach może budzić wątpliwość.

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GATUNKI ZWYKLE WRAŻLIWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u><br><i>Bacillus anthracis</i> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u><br><i>Aeromonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Francisella tularensis</i><br><i>Haemophilus ducreyi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp.*<br><i>Shigella</i> spp.*<br><i>Vibrio</i> spp.<br><i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Bakterie beztlenowe</u><br><i>Mobiluncus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Inne bakterie</u><br><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)<br><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)<br><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>GATUNKI, WŚRÓD KTÓRYCH MOŻE WYSTĄPIĆ PROBLEM OPORNOŚCI NABYTEJ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)<br><i>Staphylococcus</i> spp. *(2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po dożylniej infuzji cyprofloksacyny średnie maksymalne stężenie w surowicy występowało pod koniec infuzji. Farmakokinetyka cyprofloksacyny była liniowa w zakresie dawek do 400 mg, podawanych dożylnie.

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

Po 60-minutowej infuzji 200 mg cyprofloksacyny lub po podaniu doustnym 250 mg cyprofloksacyny co 12 godzin pola pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu (AUC) były porównywalne.

60-minutowa infuzja 400 mg cyprofloksacyny co 12 godzin była równoważna biologicznie pod względem wartości AUC dawce doustnej 500 mg podawanej co 12 godzin.

Po 60-minutowej infuzji dożylniej 400 mg, podawanej co 12 godzin, uzyskano wartość  $C_{max}$  zbliżoną do wartości stwierdzanej po podaniu dawki doustnej 750 mg.

60-minutowa infuzja 400 mg cyprofloksacyny co 8 godzin była pod względem wartości AUC równoważna dawce doustnej 750 mg podawanej co 12 godzin.

### Dystrybucja

Cyprofloksacyna w niewielkim stopniu (20-30%) 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, np.: 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 CYP450.

### Eliminacja

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

| Wydalanie cyprofloksacyny (% dawki)          |                  |      |
|----------------------------------------------|------------------|------|
|                                              | Podanie dożylnie |      |
|                                              | Mocz             | Kał  |
| Cyprofloksacyna                              | 61,5             | 15,2 |
| Metabolity (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> ) | 9,5              | 2,6  |

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

Klirens pozanerkowy cyprofloksacyny jest głównie wynikiem aktywnego wydzielania jelitowego i przemian metabolicznych. 1% dawki jest wydzielany 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, 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 produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną u pacjentów z populacji dziecięcej z różnymi zakażeniami przewiduje się, że 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, 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 w stawach, utrzymujące się jeszcze po upływie 5 miesięcy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Kwas siarkowy

Sodu wodorotlenek do dostosowania pH

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 ciprofloksacyny: 4,0-4,9).

### 6.3 Okres ważności

Przezroczysty rozciągliwy worek z poliolefiny z aluminiowym workiem zewnętrznym (worki Freeflex):

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, roztwór do infuzji: 2 lata.

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, roztwór do infuzji: 2 lata.

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, roztwór do infuzji: 2 lata.

Butelka LDPE (KabiPac):

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, roztwór do infuzji: 2 lata.

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, roztwór do infuzji: 3 lata.

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, roztwór do infuzji: 3 lata.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, wówczas odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego przed użyciem ponosi użytkownik.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać worek infuzyjny w worku zewnętrznym aż do momentu użycia, w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać butelkę do infuzji w opakowaniu zewnętrznym aż do momentu użycia, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty rozciągliwy worek z poliolefiny z aluminiowym workiem zewnętrznym (worki Freeflex) lub butelka LDPE (KabiPac), w tekturowym pudełku.

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, roztwór do infuzji

Wielkości opakowań:

1, 5, 10, 20, 30 lub 40 worków.

1, 5, 10, 20, 30 lub 40 butelek.

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, roztwór do infuzji

Wielkości opakowań:

1, 5, 10, 20, 30 lub 40 worków.

1, 5, 10, 20, 30 lub 40 butelek.

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, roztwór do infuzji

Wielkości opakowań:

1, 5, 10, 20, 30 lub 40 worków.

1, 5, 10, 20, 30 lub 40 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Stosować jedynie roztwory przezroczyste, pochodzące z nieuszkodzonych opakowań.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

Użyć niezwłocznie po otwarciu worka (butelki).

Nie przygotowywać mieszanin w szklanych butelkach.

Roztwór do infuzji Ciprofloxacin Kabi jest zgodny z następującymi roztworami:

- izotoniczny (0,9%) roztwór chlorku sodu,
- roztwór Ringera,
- roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy,
- 100 mg/ml (10%) roztwór glukozy,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy z dodatkiem 2,25 mg/ml (0,225%) chlorku sodu,
- 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy z dodatkiem 4,5 mg/ml (0,45%) chlorku sodu.

Zgodność z tymi roztworami potwierdzono w rozcieńczeniach 1+1 i 1+4, co odpowiada stężeniu ciprofloksacyny 0,4 do 1 mg/ml. Jeśli zgodność nie została potwierdzona, roztwór do infuzji należy zawsze podawać oddzielnie (patrz punkt 6.2).

Przed podaniem należy obejrzyć, czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera zanieczyszczeń. Roztwór po rozcieńczeniu jest klarowny i bezbarwny.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D-61346 Bad Homburg v.d.H.  
Niemcy

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

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, roztwór do infuzji: 12931

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, roztwór do infuzji: 12932

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, roztwór do infuzji: 12933

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.05.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2012 r.

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

05.03.2025 r.