

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, roztwór d

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Poszczególne opakowania handlowe produk
do infuzji zawierają:

Ciprofloxacinum Claris, 100 mg/50 ml, roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg cyprofloksacyny w postaci 2,544 mg mleczanu cyprofloksacyny.

Każda butelka 50 ml zawiera 100 mg cyprofloksacyny (w postaci mleczanu cyprofloksacyny).

Substancja pomocnicza: każda butelka 50 ml zawiera 7,7 mmol (177 mg) sodu.

Ciprofloxacinum Claris, 200 mg/100 ml, roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg cyprofloksacyny w postaci 2,544 mg mleczanu cyprofloksacyny.

Każda butelka 100 ml zawiera 200 mg cyprofloksacyny (w postaci mleczanu cyprofloksacyny).

Substancja pomocnicza: każda butelka 100 ml zawiera 15,4 mmol (354 mg) sodu.

Ciprofloxacinum Claris, 400 mg/200 ml, roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg cyprofloksacyny w postaci 2,544 mg mleczanu cyprofloksacyny.

Każda butelka 200 ml zawiera 400 mg cyprofloksacyny (w postaci mleczanu cyprofloksacyny).

Substancja pomocnicza: każda butelka 200 ml zawiera 30,8 mmol (708 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty roztwór, bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Cyprofloksacyna wskazana jest do leczenia ciężkich i (lub) zagrażających życiu zakażeń powodowanych przez patogeny wrażliwe na cyprofloksacynę. Stosowanie

Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, roztwór do infuzji bierze się pod uwagę w następujących wskazaniach, kiedy terapia doustna nie jest możliwa lub nie można na niej polegać:

- powikłane zakażenia dróg moczowych;
- zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenie płuc powodowane przez Gram-ujemne bakterie tlenowe; w przypadku zakażeń wywoływanych przez *Streptococcus pneumoniae* cyprofloksacyna nie jest lekiem pierwszego wyboru;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich;
- zapalenie szpiku.

Dzieci i młodzież

Cyprofloksacyna może być stosowana jako lek drugiej lub trzeciej linii w leczeniu powikłanych zakażeń dróg moczowych i odmiedniczkowego zapalenia nerek u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz w leczeniu zaostrzenia zmian płucnych w przebiegu mukowiscydozy, związanej z zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat. Stosowanie cyprofloksacyny u dzieci i młodzieży z powikłanymi zakażeniami dróg moczowych i odmiedniczkowym zapaleniem nerek należy ograniczyć do zakażeń wywołanych przez drobnoustroje, dla których cyprofloksacyna stanowi lek z wyboru, w oparciu o wyniki badania lekowrażliwości bakterii. Ze względu na możliwe objawy niepożądane dotyczące stawów i (lub) otaczających je tkanek (patrz punkty 4.4 i 5.1), leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w leczeniu ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży, po uprzedniej szczegółowej analizie korzyści i ryzyka.

W przypadku zakażeń mieszanych z udziałem bakterii beztlenowych, cyprofloksacynę należy stosować w skojarzeniu z innymi antybiotykami działającymi na bakterie beztlenowe.

Należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór do infuzji należy podawać we wlewie trwającym 60 minut.

Ze względu na zwiększone ryzyko reakcji miejscowych, podawać dożylnie, zwłaszcza duże dawki, należy przez dużą żyłę lub wkłucie centralne. Mieszanie z innymi roztworami: patrz punkty 6.2 i 6.6.

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości zakażenia, reakcji na leczenie oraz ustaleń bakteriologicznych. Ostre i przewlekłe zakażenia (np. zapalenie szpiku, zapalenie gruczołu krokowego itp.), jeśli ustalono, że drobnoustroje wywołujące zakażenie są wrażliwe na cyprofloksacynę, należy z reguły leczyć jeszcze przez co najmniej trzy dni po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Dorośli

Dawka dla osób dorosłych wynosi od 200 do 400 mg cyprofloksacyny dwa razy na dobę. W przypadku bardzo ciężkich, zagrażających życiu lub nawracających zakażeń dawkę można zwiększyć do 400 mg trzy razy na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 1200 mg.

Zapalenie szpiku

Przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić testy wrażliwości bakterii na lek. Podobnie jak podczas stosowania innych antybiotyków, należy w trakcie leczenia obserwować, czy u pacjenta nie rozwija się zakażenie opornymi szczepami bakterii początkowo wrażliwymi na lek, zwłaszcza *P. aeruginosa* i *S. aureus* (patrz odpowiedni zapis w punkcie 5.1). Średni czas trwania leczenia może wynosić od 4 do 6 tygodni. Jeśli konieczne jest dłuższe leczenie, najpóźniej po 2 miesiącach należy dokonać ponownej oceny terapii.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klirens kreatyniny mieszczącym się w zakresie 31-60 ml/min/1,73 m² pc. lub stężeniem kreatyniny w surowicy w zakresie 124-174 μmol/l, maksymalna dawka dobową podawana dożylnie wynosi 800 mg.

Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≤ 30 ml/min/1,73 m² pc. lub stężenie kreatyniny w surowicy wynosi ≥ 175 μmol/l, maksymalna dawka dobową podawana dożylnie wynosi 400 mg.

U pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (CAPD) maksymalna dobową dawką podawaną dożylnie wynosi również 400 mg. W dniu dializy dawkę podaje się po zakończeniu zabiegu hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku zaburzenia czynności wątroby nie jest konieczna korekta dawki.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Dawkę koryguje się w zależności od czynności nerek. Najbardziej wiarygodną podstawę do korekty dawki stanowi obserwacja stężenia substancji czynnej w krwi.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na wyższe stężenia w osoczu u osób w podeszłym wieku, zaleca się ustalanie dawki na podstawie klirensu kreatyniny i nasilenia choroby.

Dzieci i młodzież

*Ostre zakażenia dolnych dróg oddechowych powodowane przez *Pseudomonas aeruginosa* u dzieci i młodzieży (w wieku 5 do 17 lat) z mukowiscydozą*

Wlew dożylny w dawce 15 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę lub 10 mg/kg masy ciała trzy razy na dobę (maksymalnie 1200 mg na dobę).

Powikłane zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek

W powikłanych zakażeniach dróg moczowych i odmiedniczkowym zapaleniu nerek dawka wynosi od 6 do 10 mg/kg mc. co 8 godzin dożylnie, maksymalnie 400 mg jednorazowo, lub od 10 do 20 mg/kg mc co 12 godzin doustnie, maksymalnie 750 mg jednorazowo.

Czas trwania leczenia powikłanych zakażeń dróg moczowych moczowych lub odmiedniczkowego zapalenia nerek wynosi 10-21 dni.

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

4.3. Przeciwwskazania

Cyprofloksacyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów z nadwrażliwością na cyprofloksacynę, chinolinowe pochodne kwasu karboksylowego lub którąś z substancji pomocniczych;
- u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Bezpieczeństwo i stosowanie cyprofloksacyny u dzieci - patrz również punkt 4.4;
- u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu, z wyjątkiem leczenia zaostrzenia zmian płucnych w przebiegu mukowiscydozy u dzieci w wieku od 5 do 17 lat;
- w okresie ciąży i karmienia piersią;
- u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono choroby ścięgien w związku z przyjmowaniem fluorochinolonów;
- podczas równoczesnego podawania cyprofloksacyny i tyzanimidyny.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nerki i drogi moczowe

Obserwowano przypadki krystalurii związanej ze stosowaniem cyprofloksacyny. Pacjentów otrzymujących cyprofloksacynę należy odpowiednio nawodnić, należy też zapobiegać nadmiernej zasadowości moczu.

Zaburzenia czynności wątroby

Podczas stosowania cyprofloksacyny obserwowano przypadki martwicy wątroby, aż do niewydolności wątroby stanowiącej zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia jakichkolwiek przedmiotowych lub podmiotowych objawów zaburzenia

czynności wątroby (takich jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, świąd lub tkliwy uciskowo brzuch), należy przerwać leczenie.

Układ krwionośny i limfatyczny

U pacjentów ze stwierdzonym obecnie lub w przeszłości zaburzeniem aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej występuje skłonność do reakcji hemolitycznych po podaniu chinolonów, dlatego podczas stosowania u nich cyprofloksacyny należy zachować szczególną ostrożność.

Ośrodkowy układ nerwowy

Podobnie jak w przypadku innych fluorochinolonów, podczas stosowania cyprofloksacyny należy brać pod uwagę jej działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z padaczką lub innymi zaburzeniami dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego (np. obniżony próg drgawkowy, napady padaczkowe w wywiadzie, zmniejszony przepływ krwi w mózgu, zmiany w mózgu strukturach lub udar), cyprofloksacynę można stosować wyłącznie po szczegółowym przeanalizowaniu ryzyka i korzyści, ponieważ możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego stwarza duże ryzyko dla tych pacjentów.

Działania niepożądane pojawiają się czasem już po pierwszym podaniu cyprofloksacyny. W niektórych przypadkach depresja lub psychozy prowadzą do zachowań samodestrukcyjnych. Jeśli wystąpią tego rodzaju reakcje, należy natychmiast zaprzestać leczenia cyprofloksacyną i powiadomić lekarza prowadzącego.

Zaburzenie czynności serca

Ponieważ cyprofloksacynę wiąże się z bardzo rzadkimi przypadkami przedłużenia czasu QT (patrz punkt 4.8), ze szczególną uwagą należy traktować pacjentów zagrożonych arytmią typu torsade de pointes.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Wykazano, że u młodych zwierząt cyprofloksacyna powoduje artropatię obciążonych stawów. Dane na temat bezpieczeństwa, pochodzące z randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i dotyczącego stosowania cyprofloksacyny u dzieci (cyprofloksacyna: n = 335, średnia wieku = 6,3 roku; leki porównawcze: n = 349, średnia wieku = 6,2 roku; zakres wieku = 1 do 17 lat) wskazują, że częstość występowania artropatii prawdopodobnie powiązanej ze stosowaniem leku (w odróżnieniu od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych ze stawami) w dniu +42 wynosiła 7,2% oraz 4,6%. Częstość występowania artropatii związanej z podawaniem leku w badaniu kontrolnym po upływie 1 roku wynosiła odpowiednio 9,0% i 5,7%. Nasilenie związanej z lekiem artropatii z upływem czasu nie było statystycznie istotne pomiędzy grupami. Ze względu na możliwe zdarzenia niepożądane związane ze stawami i (lub)

tkankami otaczającymi, leczenie można podjąć wyłącznie po uprzedniej szczegółowej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie cyprofloksacyny w innych wskazaniach niż leczenie zaostrzenia zmian płucnych w przebiegu mukowiscydozy, związanego z zakażeniem *P. aeruginosa* (dzieci w wieku od 5 do 17 lat), powikłane zakażenia dróg moczowych i odmiedniczkowe zapalenie nerek (dzieci w wieku 1 do 17 lat) oraz stosowanie w płucnej postaci węglika (po ekspozycji) nie było przedmiotem badań klinicznych i doświadczenie kliniczne na ten temat jest ograniczone. Cyprofloksacynę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Przewód pokarmowy

Jeśli w trakcie lub po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną lub innym fluorochinolonem wystąpi nasilona i uporczywa biegunka, należy brać pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (stan zagrażający życiu, z możliwym skutkiem śmiertelnym). W takiej sytuacji należy natychmiast odstawić cyprofloksacynę i podjąć odpowiednie leczenie. Przeciwwskazane są leki hamujące perystaltykę. Może wystąpić tymczasowe zwiększenie aktywności aminotransferaz lub fosfatazy zasadowej lub żółtaczkę cholestatyczną, zwłaszcza u pacjentów z przebytymi uszkodzeniami wątroby.

Układ szkieletowo-mięśniowy

Jeśli istnieją objawy wskazujące na zapalenie ścięgien (np. bolesne obrzęki), należy natychmiast zaprzestać podawania cyprofloksacyny lub innych fluorochinolonów, zalecić pacjentowi unikanie forsowania chorej kończyny i skonsultowanie się z lekarzem. Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach częściowego lub całkowitego zerwania się ścięgna (szczególnie ścięgna Achillesa), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, którzy uprzednio przyjmowali systematycznie glikokortykosteroidy.

Cyprofloksacyna może powodować nasilenie objawów miastonii. Dlatego w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawu wskazującego na takie pogorszenie, należy zwrócić się do lekarza.

Nadwrażliwość na światło

Cyprofloksacyna i inne fluorochinolony mogą powodować reakcje o typie fotowrażliwości. Dlatego podczas leczenia cyprofloksacyną zaleca się unikanie dłuższego narażenia na światło słoneczne lub promieniowanie UV. Jeśli jednak nie da się tego uniknąć, pacjentom zaleca się stosowanie przeciwsłonecznych kremów ochronnych. W razie wystąpienia reakcji fotowrażliwości należy odstawić lek.

Nadwrażliwość

W niektórych przypadkach po pierwszym podaniu cyprofloksacyny występowały reakcje nadwrażliwości i reakcje alergiczne. W razie wystąpienia takich reakcji należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

W bardzo rzadkich przypadkach reakcje anafilaktyczne i rzekomo anafilaktyczne mogą rozwinąć się we wstrząs stanowiący zagrożenie dla życia, czasami nawet po pierwszym podaniu cyprofloksacyny. W takiej sytuacji należy zaprzestać leczenia cyprofloksacyną i podjąć odpowiednie leczenie wstrząsu.

Reakcja miejscowa

Po dożylnym podaniu cyprofloksacyny obserwowano reakcje miejscowe. Występują one częściej, jeśli czas wlewu wynosi 30 minut lub krócej. Mogą przejawiać się w postaci miejscowych reakcji skórnych, które szybko ustępują po zakończeniu wlewu.

Nie ma przeciwwskazań do dalszego podawania dożylnego leku, chyba że takie reakcje wystąpią ponownie lub nasilą się.

Ponieważ cyprofloksacyna działa w pewnym stopniu na *Mycobacterium tuberculosis*, istnieje możliwość uzyskania wyników fałszywie ujemnych, jeśli próbę gruźliczą przeprowadza się podczas leczenia cyprofloksacyną.

Cyprofloksacyna zawiera 15,4 mmol (354 mg) sodu w 100 ml roztworu do infuzji. Należy to uwzględnić u pacjentów na diecie ograniczającej spożycie sodu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Probenecyd

Probenecyd opóźnia wydalanie cyprofloksacyny przez nerki, co powoduje zwiększenie jej stężenia w osoczu krwi.

CYP1A2

Cyprofloksacyna hamuje aktywność CYP1A2, a zatem może powodować zwiększenie stężenia w surowicy równocześnie podawanych substancji, które są metabolizowane przez ten enzym (np. teofilina, klozapina, takryna, ropinirol, tyzanidyna). W związku z tym należy obserwować, czy u pacjentów przyjmujących te substancje równocześnie z cyprofloksacyną nie występują kliniczne objawy przedawkowania. Może okazać się konieczne określenie stężenia tych substancji (zwłaszcza teofiliny) w surowicy oraz odpowiednia korekta ich dawek. Interakcja między teofiliną i cyprofloksacyną może stanowić potencjalne zagrożenie dla życia.

Inne pochodne ksantyny

Podczas równoczesnego podawania cyprofloksacyny i kofeiny lub pentoksyfiliny (okspentyfilina) obserwowano podwyższone stężenie tych pochodnych ksantyny w surowicy.

Fenytoina

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny i fenytoiny może powodować takie zwiększenie lub zmniejszenie stężenia fenytoiny w surowicy, że zaleca się monitorowanie tego stężenia.

Metotreksat

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny może hamować kanalikowy transport metotreksatu w nerkach, prowadząc do podwyższenia stężenia metotreksatu w osoczu krwi. To może zwiększać ryzyko toksycznych reakcji powodowanych przez metotreksat. Dlatego należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat i cyprofloksacynę.

Cyklosporyna

Po równoczesnym podaniu cyprofloksacyny i cyklosporyny w pojedynczych przypadkach obserwuje się przemijające zwiększone aktywności kreatyniny w surowicy. Dlatego u pacjentów tych należy regularnie (dwa razy w tygodniu) kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy.

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna)

Podobnie jak inne chinolony, cyprofloksacyna może nasilać działanie pochodnych kumaryny, w tym warfaryny. W przypadku równoczesnego podawania tych produktów, należy kontrolować czas protrombinowy lub przeprowadzać inne stosowne badania krzepliwości. Jeśli to konieczne, należy odpowiednio skorygować dawkę doustnego leku przeciwzakrzepowego.

Glibenklamid

Podczas równoczesnego podawania cyprofloksacyna może nasilać się działanie glibenklamidu (hipoglikemia).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Badania na zwierzętach wskazują, że równoczesne podawanie bardzo wysokich dawek fluorochinolonów i niektórych NLPZ (oprócz kwasu acetylosalicylowego) może wywoływać drgawki.

Meksyletyna

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny i meksyletyny może prowadzić do zwiększenia stężenia meksyletyny w osoczu krwi.

4.6. Cięża i laktacja

Cięża

Stosowanie leku podczas ciąży jest przeciwwskazane. Istnieją bardzo ograniczone dane na temat stosowania cyprofloksacyny w okresie ciąży. Dotychczas nie znaleziono dowodów na zwiększanie się ryzyka wrodzonych nieprawidłowości płodu bądź innych niepożądanych skutków w związku ze stosowaniem cyprofloksacyny lub innych chinolonów w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano żadnych działań teratogennych. U młodych zwierząt i zwierząt przed urodzeniem narażonych na działanie chinolonów stwierdzano niedojrzałość chrząstek. Ponieważ nieznane jest ryzyko u ludzi, nie wolno podawać cyprofloksacyny kobietom w ciąży (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Cyprofloksacyna jest wydalana z mlekiem kobiecym. Ze względu na ryzyko artropatii i innej, potencjalnie ciężkiej toksyczności dla dziecka, stosowanie cyprofloksacyny jest przeciwwskazane w okresie laktacji (patrz punkt 4.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Cyprofloksacyna ma nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn są zakazane w razie wystąpienia niepożądanych działań na ośrodkowy układ nerwowy, np. zawrotów głowy.

4.8. Działania niepożądane

Niepożądane reakcje obserwuje się u 5-14% pacjentów otrzymujących cyprofloksacynę. Najczęstsze działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego.

Obserwuje się następujące działania niepożądane:

W niniejszym rozdziale działania niepożądane określa się w sposób następujący:

bardzo częste	($\geq 1/10$)
częste	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt częste	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
rzadkie	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
bardzo rzadkie	($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W ramach poszczególnych kategorii częstości występowania działania niepożądane przedstawione są w kolejności ich ciężkości.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt częste: kandydoza.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt częste: eozynofilia, leukopenia.

Rzadkie: leukopenia (granulocytopenia), niedokrwistość, leukocytoza, zmiana wartości protrombiny, małopłytkowość, trombocytoza.

Bardzo rzadkie: niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, agranulocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadkie: obrzęk (obwodowy, naczynioruchowy, twarzy), reakcja alergiczna, gorączka polekowa, reakcja rzekomo anafilaktyczna lub anafilaktyczna.

Bardzo rzadkie: obrzęk płuc w przypadku wstrząsu (anafilaktyczny; groźny dla życia), swędząca wysypka, objawy przypominające chorobę posurowiczą.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadkie: hiperglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadkie: niepokój, koszmary nocne, depresja, omamy.

Bardzo rzadkie: reakcje psychotyczne.

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: zaburzenie odczuwania smaku, zawroty głowy, ból głowy, bezsenność, pobudzenie ruchowe, splątanie.

Rzadkie: utrata smaku (pogorszenie odczuwania smaku), parestezje (obwodowe zaburzenia czucia), drżenie (drżączka), drgawki, migrena.

Bardzo rzadkie: omamy węchowe (zaburzenie węchu), utrata węchu (zwykle przemijające po odstawieniu leku), drgawki typu grand mal, zaburzenia chodu (niepewny chód), nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.

Zaburzenia oka

Rzadkie: zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, chromatopsja.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadkie: szumy uszne, przemijająca utrata słuchu (zwłaszcza wysokich częstotliwości).

Zaburzenia serca

Rzadkie: tachykardia.

Bardzo rzadko obserwowano arytmie komorową, wydłużenie odstępu QT oraz torsade de pointes. Takie zdarzenia występowały głównie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem przedłużenia odstępu QTc.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt częste: zapalenie żył (zakrzepowe).

Rzadkie: omdlenia, rozszerzenie naczyń (stres cieplny).

Bardzo rzadkie: zapalenie naczyń (wybroczyny, pęcherze krwotoczne, grudki, tworzenie strupów).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadkie: duszność, obrzęk krtani.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste: nudności, biegunka.

Niezbyt częste: wymioty, niestrawność, wzdęcia, jadłowstręt, bóle brzucha.

Rzadkie: rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego, kandydoza (jamy ustnej).

Bardzo rzadkie: kandydoza (układu pokarmowego), zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie: żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną.

Bardzo rzadkie: zapalenie wątroby, martwica komórek wątroby (bardzo rzadko powodująca groźną dla życia niewydolność wątroby).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: wysypka.

Niezbyt częste: świąd, wysypka brodawkowo-plamkowa, pokrzywka.

Rzadkie: nadwrażliwość na światło.

Bardzo rzadkie: rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy (*erythema multiforme minor*), zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt częste: bóle stawów.

Częste: artropatia (u dzieci - patrz również punkt 4.4).

Rzadkie: bóle mięśni, zaburzenia stawów (obrzęk stawów).

Bardzo rzadkie: zapalenie ścięgien (zwłaszcza ścięgna Achillesa), częściowe lub całkowite zerwanie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa), nasilenie objawów miastonii.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadkie: ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, kandydoza pochwy, krwimocz, krystaluria, zapalenie śródmiąższowe nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt częste: astenia (uczucie ogólnego osłabienia, zmęczenia), reakcje w miejscu wkłucia igły.

Rzadkie: nadmierne pocenie się.

Badania diagnostyczne

Niezbyt częste: podwyższenie stężenia kreatyniny w krwi; podwyższenie stężenia mocznika w krwi; zaburzone wyniki testów czynności wątroby (AspAT i AlAT), bilirubinemia i fosfatazy zasadowej.

Bardzo rzadkie: zwiększenie aktywności amylazy lub lipazy.

4.9. Przedawkowanie

Po ostrym i bardzo dużym przedawkowaniu obserwuje się odwracalne uszkodzenie nerek.

Zaobserwowano, że po podaniu dawki 12 g występowały lekkie objawy toksyczności.

Objawy przedawkowania mogą obejmować zawroty głowy, drżenia, ból głowy, zmęczenie, drgawki, omamy, uczucie splątania, rozstrój żołądka, nieprawidłowości funkcjonowania wątroby i nerek, krystalurię, krwimocz.

Pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji i leczyć objawowo za pomocą środków wspomagających. Należy zapewnić odpowiednie nawodnienie. Podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej usuwana jest zaledwie niewielka część cyprofloksacyny (mniej niż 10%).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Chinolony przeciwbakteryjne (kod ATC: J01MA02).

Sposób działania

Cyprofloksacyna *in vitro* działa skutecznie przeciwko dużej liczbie bakterii tlenowych Gram-ujemnych, w tym *P. aeruginosa*. Działa również skutecznie na organizmy Gram-dodatnie, jak gronkowce czy paciorkowce. Bakterie beztlenowe są z reguły mniej wrażliwe. Cyprofloksacyna ma szybkie działanie bakteriobójcze, zarówno w fazie wzrostu, jak i spoczynkowej. W fazie wzrostu bakterii następuje częściowe rozwijanie i transkrypcja chromosomów. W przebiegu tego procesu decydującą rolę odgrywa enzym gyraza-DNA. Cyprofloksacyna hamuje gyrasę-DNA, co powoduje zahamowanie syntezy DNA.

Mechanizm powstawania oporności

Oporność na cyprofloksacynę powstaje etapami, poprzez mutacje genomu (typ wieloetapowy). U chinolono-opornych szczepów *E. coli* i *Klebsiella spp.* stwierdzono oporność na chinolony powiazaną z genem *qnr* i przenoszoną za pośrednictwem plazmidów. Ze względu na swój mechanizm działania cyprofloksacyna nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi ważnymi i chemicznie różnymi grupami substancji, jak np. antybiotyki beta-laktamowe, aminoglikozydy, tetracykliny, makrolidy i polipeptydy, sulfonamidy, trimetoprim czy nitrofurantoina.

Oporność krzyżową obserwuje się w obrębie grupy chinolonów. Powstanie oporności na cyprofloksacynę i inne fluorochinolony zaobserwowano u gronkowców, zwłaszcza u opornych na metycylinę *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* i *E. faecalis* (patrz tabela wrażliwości).

Najwyższe ryzyko występuje u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu (np. ze zwłóknieniem torbielowatym, zapaleniem kości i szpiku) bądź u pacjentów wyjątkowo podatnych na infekcje (np. wybiórcza profilaktyka u niektórych grup pacjentów z neutropenią, sztuczne oddychanie). Odsetek opornych szczepów może być różny w różnych miejscach, dlatego zaleca się regularne ustalanie oporności.

Stężenia graniczne

Komisja EUCAST ustaliła następujące stężenia graniczne cyprofloksacyny dla bakterii tlenowych:

- - *Enterobacteriaceae*: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, >1 $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *Pseudomonas spp.*: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, >1 $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *Acinetobacter spp.*: ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, >1 $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *S. pneumoniae*: $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, >2 $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *Staphylococcus spp.*: ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, >1 $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *H. influenzae* i *M. catarrhalis*: $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, $>0,5$ $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,03$ $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, $>0,06$ $\mu\text{g/ml}$ dla opornych;
- - *N. meningitidis*: $\leq 0,03$ $\mu\text{g/ml}$ dla wrażliwych, $>0,06$ $\mu\text{g/ml}$ dla opornych.
- Stężenia graniczne nie dotyczące określonego gatunku wynoszą $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ dla organizmów wrażliwych, oraz >1 $\mu\text{g/ml}$ dla opornych.

Występowanie nabytej oporności może różnić się zależnie od położenia geograficznego oraz może zmieniać się w czasie dla wybranych gatunków i dlatego pożądana jest lokalna informacja na temat oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, gdy występowanie lokalnej oporności stawia pod znakiem zapytania przydatność leku do leczenia co najmniej kilku rodzajów zakażeń, należy zwrócić się o poradę do eksperta.

Gatunki z reguły wrażliwe
Gatunki Gram-dodatnie
<i>Bacillus anthracis</i>
Gatunki tlenowe Gram-ujemne
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella spp.</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus spp.</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>

<i>Shigella flexneri</i>
<i>Shigella sonnei</i>
Gatunki, których oporność nabyta może stanowić problem
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus koagulazo-dodatnie</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
MRSA*
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> PEN-R
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Tlenowe Gram-ujemne
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter spp.</i> wytwarzające Amp-C
<i>Escherichia coli</i>
<i>E. coli</i> wytwarzające ESBL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> wytwarzające ESBL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki z natury odporne
Tlenowe Gram-dodatnie
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Enterococcus faecium</i>

<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Tlenowe Gram-ujemne
<i>E. coli</i> wielooporne
<i>Providencia spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Inne patogeny
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i>

*MRSA są zwykle odporne na cyprofloksacynę, więc nie należy jej stosować do leczenia zakażeń wywołanych przypuszczalnie lub faktycznie przez MRSA, chyba że znana jest wrażliwość danego drobnoustroju na lek.

Skróty:

ESBL: Beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym

MRSA: *Staphylococcus aureus* odporny na metycylinę

Inne informacje

Badanie przeprowadzone na małpach z gatunku rhesusów, które miały kontakt z węglikiem drogą wziewną, wykazały, że 8 na 9 zwierząt przeżyło eksperyment, jeśli od 1. dnia po kontakcie z patogenem podawano im cyprofloksacynę dwa razy na dobę przez 30 dni. Minimalne stężenie hamujące (MIC) dla wykorzystanego w badaniu szczepu *Bacillus anthracis* wynosiło 0,08 µg/ml. Ponieważ MIC₉₀ cyprofloksacyny w przypadku 70 innych szczepów *Bacillus anthracis* wynosiło od 0,03 do 0,06 µg/ml, prawdopodobnie cyprofloksacyna działałaby również na szczepy inne niż użyte w tym badaniu. Brak jednak danych klinicznych, które umożliwiłyby wyciągnięcie wniosku na temat skuteczności cyprofloksacyny w leczeniu węglika u ludzi. Zaleca się, aby lekarze postępowali zgodnie z obowiązującymi krajowymi i (lub) międzynarodowymi dokumentami ustalającymi zasady leczenia węglika.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cyprofloksacyna podana doustnie wchłania się szybko i skutecznie. Maksymalne stężenie w osoczu następuje po 0,5 do 2 godzin po przyjęciu dawki 50-1000 mg p.o. i wynosi od 0,3 do 5,9 mg/l. Występuje liniowa korelacja między dawką leku z jednej strony, a jego stężeniem w osoczu i wielkością AUC z drugiej. Dostępność biologiczna cyprofloksacyny podanej doustnie wynosi od 70% do 85%.

Dostępność biologiczna jest mniejsza, gdy równocześnie stosuje się środki zobojętniające, zawierające glin i (lub) wodorotlenek magnezu, oraz sole wapnia i żelaza.

Podczas wielokrotnego podawania (dwa razy na dobę) nie występuje kumulacja leku. Po dwunastu godzinach od podania dożylnego dawki 200 mg, stężenie w osoczu jest wciąż wyższe od wartości MIC dla większości patogenów mających znaczenie kliniczne (około 0,1 µg/ml).

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji cyprofloksacyny wynosi od 1,7 do 2,7 l/kg. Taka, stosunkowo duża, objętość dystrybucji wskazuje na skuteczne przenikanie do tkanek i płynów. Dotyczy to żółci, nerek, pęcherzyka żółciowego i miąższu wątroby.

Stężenie w tkankach płuc, narządów rodnych i gruczołu krokowego oraz w płynach ustrojowych było również znacząco wyższe niż stężenie w surowicy.

Stężenie cyprofloksacyny w płynie z pęcherzy skórnych, w wydzielinie z nosa, w płynie otrzewnowym, ślinie i tkance tłuszczowej wynosi około połowy stężenia w surowicy. Stężenie cyprofloksacyny w płwocinie wynosi 50-70% stężenia w surowicy.

Doświadczenia na zwierzętach wskazują, że cyprofloksacyna przenika przez łożysko i jest wydzielana w mleku.

Wiązanie cyprofloksacyny z białkami osocza wynosi od 16% do 28% i nie zależy od stężenia ani wskaźnika pH (oznaczanych metodą ultrafiltracji).

Metabolizm

Cyprofloksacyna jest wydalana w większości w postaci niezmienionej. Część ulega przekształceniu w deetylo-, sulfo-, okso- i formylocyprofloksacynę. Wszystkie metabolity są czynne, choć w mniejszym stopniu niż cyprofloksacyna.

Wydalenie

Po podaniu doustnym cyprofloksacyna jest wydalana w postaci niezmienionej w około 70%, a po podaniu dożylnym - w około 77%. Po podaniu doustnym 45% jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu, a 25% - z kałem. Po podaniu dożylnym 62% jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu, a 15% - z kałem. W postaci metabolitów jest wydalone z moczem i kałem 19% cyprofloksacyny podanej doustnie oraz 12% podanej dożylnie. Po podaniu doustnym większa liczba metabolitów wykazuje w pewnym stopniu metabolizm pierwszego przejścia przez wątrobę, tworząc głównie sulfcyprofloksacynę.

Całkowity klirens cyprofloksacyny zależy od dawki i nie zmienia się podczas wielokrotnego podawania leku. Klirens nerkowy stanowi 60%-70% klirensu całkowitego i

jest około 3-krotnie większy niż klirens kreatyniny. Eliminacja przez nerki następuje w wyniku przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania cewkowego.

Okres półtrwania w fazie eliminacji cyprofloksacyny podanej jednorazowo lub wielokrotnie w postaci doustnej wynosi od 3,4 do 6,9 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu dożylnym jednej dawki lub wielu dawek wynosi 3-4,6 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) okres półtrwania w fazie eliminacji może być dwukrotnie dłuższy.

Okres półtrwania w fazie eliminacji cyprofloksacyny nie zmienia się wraz z wiekiem. Farmakokinetyka cyprofloksacyny u dzieci z mukowiscydozą różni się od farmakokinetyki u dzieci nie cierpiących na tę chorobę, dlatego zalecenia dotyczące dawkowania mają zastosowanie wyłącznie do dzieci z mukowiscydozą. Podanie tym dzieciom doustnie dawki 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę powoduje narażenie porównywalne do występującego po podaniu osobom dorosłym doustnie dawki 750 mg dwa razy na dobę.

Dzieci

Brak danych wystarczających do określenia farmakokinetyki u dzieci. W badaniu z udziałem dzieci wartości C_{max} i AUC były niezależne od wieku (dzieci w wieku powyżej 1 roku). Po podaniu wielokrotnych dawek (10 mg/kg mc. trzy razy na dobę) nie obserwowano istotnego wzrostu wartości C_{max} i AUC. U 10 dzieci z ciężką posocznicą w wieku poniżej 1 roku C_{max} wynosił 6,1 mg/l (zakres: 4,6-8,3 mg/l) po 1-godzinny wlewie dożylnym, po podaniu w dawce na poziomie 10 mg/kg mc. oraz odpowiednio 7,2 mg/l (zakres: 4,7-11,8 mg/l) u dzieci w wieku od 1 do 5 lat. Odpowiednie wartości AUC dla tych grup wiekowych wynosiły: 17,4 mg×h/l (zakres 11,8-32,0 mg×h/l) oraz 16,5 mg×h/l (zakres 11,0-23,8 mg×h/l). Te wartości mieszczą się w zakresie obserwowanym w przypadku osób dorosłych otrzymujących dawki terapeutyczne. W oparciu o analizę farmakokinetyczną populacji dzieci i młodzieży z różnymi rodzajami zakażeń, przewidywany średni okres półtrwania u dzieci wynosi około 4-5 godzin, a dostępność biologiczna zawiesiny doustnej mieści się w zakresie od 50 do 80%.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów gyrazy, cyprofloksacyna może powodować uszkodzenia dużych, dźwigających ciężar ciała stawów u niedojrzałych zwierząt. Stopień uszkodzenia chrząstki zależy od wieku, gatunku i dawki leku; zakres uszkodzenia można zmniejszyć odciążając stawy. Badania na dojrzałych zwierzętach (szczur, pies) nie dają żadnych dowodów na uszkodzenie chrząstki. W badaniu na młodych psach rasy beagle, po dwóch tygodniach podawania cyprofloksacyny w dawkach terapeutycznych obserwowano poważne zmiany w stawach, które wciąż nie ustępowały upływie 5 miesięcy.

Cyprofloksacyna jest potencjalnie neurotoksyczna, a w większych dawkach powoduje przemijające zaburzenia czynności jąder. Badania mutagenności nie wykazały mutagennego działania cyprofloksacyny. Podobnie jak w przypadku wielu innych chinolonów, cyprofloksacyna powoduje jednak nadwrażliwość na światło u zwierząt narażonych na nią w stopniu odpowiadającym narażeniu występującemu u ludzi. Potencjalne działanie fototoksyczne, fotomutagenne i fotorakotwórcze cyprofloksacyny jest porównywalne do działania innych inhibitorów gyrazy. Inne działania przedkliniczne obserwowano wyłącznie przy narażeniu odpowiednio wyższym niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, tak więc ich znaczenie dla bezpieczeństwa stosowania leku u ludzi jest nieznaczące.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas mlekowy
Chlorek sodu
Kwas solny do regulacji pH
Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Lek Ciprofloxacinum Claris nie jest zgodny z roztworami do wstrzykiwania (np. roztworami penicylin, heparyny), które są chemicznie lub fizycznie nietrwałe w pH roztworu wynoszącym 3,9-4,5.

Wlewu roztworu zawsze należy podawać osobno, chyba że zgodność została udowodniona.

Zgodne roztwory do podawania w jednym wlewie: patrz punkt 6.6.

6.3. Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu

Pojemnik zawiera jedną dawkę. Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

Po rozcieńczeniu

Zużyć w ciągu 42 godzin, jeśli lek rozcieńczono płynami do podawania.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas przechowywania w trakcie użycia oraz za warunki przed użyciem odpowiada osoba podająca lek.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Butelkę przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z przezrystego, bezbarwnego szkła typu II, wewnętrznie silikonowanego, zamykane korkiem z szarej silikonowanej gumy bromobutyłowej, zawierające 50 ml, 100 ml lub 200 ml roztworu do infuzji Ciprofloxacinum Claris 2 mg/ml.

Wielkości opakowań: pojedyncze butelki w jednostkowym pudełku tekturowym.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera cząsteczek stałych lub nie zmienił zabarwienia. Roztwór można stosować jedynie wtedy, gdy jest przejrzysty i nie zawiera stałych cząsteczek.

Wykazano, że Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, roztwór do infuzji jest zgodny z roztworem Ringera, 0,9% roztworem chlorku sodu, 5% i 10% roztworem glukozy, oraz 10% roztworem glukozy z fruktozą w 0,9% roztworze chlorku sodu.

Roztworu nie mieszać z innymi produktami leczniczymi, które są chemicznie lub fizycznie nietrwałe w pH wynoszącym 3,9-4,5 (patrz punkt 6.2).

Produkt należy podać bezpośrednio, w trwającym 30-60 minut wlewie. Wlew dawki 200 ml (400 mg) powinien trwać 60 minut.

Do jednorazowego użycia. Nie zużyte pozostałości produktu oraz odpady należy wyrzucać zgodnie z miejscowymi przepisami, natychmiast po użyciu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Claris Lifesciences (UK) Limited
Crewe Hall, Golden Gate Lodge, Crewe
Cheshire, CW1 6UL
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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