

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Poszczególne opakowania handlowe produktu Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, roztwór 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 cyprofloksacyny mleczanu.

Każda fiolka/butelka lub worek z materiału nie zawierającego PVC 50 ml zawiera 100 mg cyprofloksacyny (w postaci cyprofloksacyny mleczanu).

Substancja pomocnicza: każde 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 cyprofloksacyny mleczanu.

Każda fiolka/butelka lub worek z materiału nie zawierającego PVC 100 ml zawiera 200 mg cyprofloksacyny (w postaci cyprofloksacyny mleczanu).

Substancja pomocnicza: każde 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 cyprofloksacyny mleczanu.

Każda fiolka/butelka lub worek z materiału nie zawierającego PVC o pojemności 200 ml zawiera 400 mg cyprofloksacyny (w postaci cyprofloksacyny mleczanu).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrysty roztwór , bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania terapeutyczne

Produkt Ciprofloxacinum Claris, roztwór do infuzji jest wskazany do leczenia następujących zakażeń (patrz punkt 4.4 i 5.1). Przed rozpoczęciem terapii należy zwrócić szczególną uwagę na dostępne informacje dotyczące oporności na cyprofloksacynę. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

Dorośli

- Zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne
 - zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
 - zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy lub rozstrzeni oskrzeli
 - zapalenie płuc
- Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok, szczególnie wywołane przez bakterie Gram-ujemne
- Zakażenia układu moczowego
- Zapalenie jądra i najądrza, w tym wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*
- Zapalenie narządów miednicy mniejszej, w tym wywołane przez *Neisseria gonorrhoeae*

Jeżeli podejrzewa się lub rozpozna, że wyżej wymienione zakażenia układu płciowego wywołane są przez *Neisseria gonorrhoeae*, to szczególnie istotne jest uzyskanie lokalnych informacji na temat rozpowszechnienia oporności na cyprofloksacynę i potwierdzenie wrażliwości na podstawie badań laboratoryjnych.

- Zakażenia układu pokarmowego (np. biegunka podróżnych)
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez bakterie Gram-ujemne
- Złośliwe zapalenie ucha zewnętrznego
- Zakażenia kości i stawów
- Leczenie zakażeń u pacjentów z neutropenią
- Zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią
- Wziewna postać węgla (zapobieganie zakażeniom po kontakcie z bakteriami i leczenie).

Dzieci i młodzież

- Zakażenia oskrzelowo-płucne w przebiegu mukowiscydozy, wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*
- Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Wziewna postać węgla (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 wdrażać 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

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

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

Po wstępnym leczeniu dożylnym można zmienić leczenie na doustne tabletkami lub zawiesiną, jeżeli lekarz uzna to za wskazane ze względów klinicznych. Zmiana leczenia dożylnego na terapię doustną powinna nastąpić najszybciej, jak to możliwe.

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

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

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

Dorośli

Wskazania		Dawka w miligramach	dobowa leczenia (w tym jak najszybsza zmiana na terapię doustną)
Zakażenia dolnych dróg oddechowych		400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
	Przewlekłe ropne zapalenie ucha środkowego	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
	Złośliwe zapalenie ucha zewnątrznego	400 mg 3 razy na dobę	28 dni do 3 miesięcy
Zakażenia układu moczowego	Powikłane i niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 21 dni, w szczególnych przypadkach (np. ropnie) może być kontynuowane powyżej 21 dni
	Zapalenie gruczołu krokowego	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	2 do 4 tygodni (ostre)
Zakażenia narządów płciowych	Zapalenie jądra i najądrza oraz choroby zapalne narządów miednicy	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	co najmniej 14 dni
Zakażenia układu pokarmowego oraz zakażenia w obrębie jamy brzuszej	Biegunka wywołana przez bakterie chorobotwórcze, w tym przez <i>Shigella</i> spp. inne niż <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1 oraz empiryczne leczenie ciężkiej biegunki podróżnych	400 mg 2 razy na dobę	1 dzień
	Biegunka wywołana przez <i>Shigella dysenteriae</i> typu 1	400 mg 2 razy na dobę	5 dni
	Biegunka wywołana przez <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 razy na dobę	3 dni
	Dur brzuszny	400 mg 2 razy na dobę	7 dni

	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej wywołane przez bakterie Gram-ujemne	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	5 do 14 dni
	Zakażenia skóry i tkanek miękkich	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	7 do 14 dni
	Zakażenia kości i stawów	400 mg 2 razy na dobę do 400 mg 3 razy na dobę	maksymalnie 3 miesiące
	Leczenie zakażeń lub zapobieganie zakażeniom u pacjentów z neutropenią. Cyprofloksacynę należy podawać w skojarzeniu z odpowiednim lekiem (lekami) przeciwbakteryjnym, 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
	Wziewna postać węgla (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów wymagających leczenia pozajelitowego. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczką węgla należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku	400 mg 2 razy na dobę	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>

Dzieci i młodzież

Wskazania	Dawka dobową w miligramach	Całkowity czas trwania leczenia (w tym jak najszybsza zmiana na terapię doustną)
Mukowiscydoza	10 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	10 do 14 dni
Powikłane zakażenia układu moczowego oraz 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
Wziewna postać węgla (zapobieganie zakażeniom po kontakcie i leczenie) u pacjentów wymagających leczenia pozajelitowego. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia kontaktu z laseczkami węgla należy jak najszybciej rozpocząć podawanie leku.	10 mg/kg masy ciała 2 razy na dobę do 15 mg/ kg masy ciała 2 razy na dobę, maksymalnie 400 mg na jedną dawkę.	60 dni od potwierdzenia kontaktu z <i>Bacillus anthracis</i>

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek i wątroby

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

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

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

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

Sposób podawania

Przed użyciem należy obejrzeć produkt Ciprofloxacinum Claris, roztwór do infuzji czy nie występują cząsteczki stałe lub zmiany w zabarwieniu.

Roztwór należy użyć tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i wolny od cząstek stałych.

Cyprofloksacynę należy podawać w postaci infuzji dożylnych.

Czas trwania infuzji u dzieci wynosi 60 minut.

U pacjentów dorosłych czas trwania infuzji wynosi 60 minut dla produktu Ciprofloxacinum Claris 400 mg, roztwór do infuzji oraz 30 minut dla produktu Ciprofloxacinum Claris 100 mg i 200 mg, roztwór do infuzji.

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 na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i tyzanimidyny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Zakażenia paciorkowcami (w tym *Streptococcus pneumoniae*)

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

Zakażenia układu płciowego

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

Zakażenia w obrębie jamy brzusznej

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

Biegunka podróżnych

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

Zakażenia kości i stawów

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

Wziewna postać węglik

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. Lekarze prowadzący terapię powinni się kierować narodowymi i (lub) międzynarodowymi zaleceniami dotyczącymi leczenia węglik.

Dzieci i młodzież

Cyprofloksacynę u dzieci i młodzieży należy stosować zgodnie z dostępnymi oficjalnymi wytycznymi. Leczenie cyprofloksacyną powinni wdrażać wyłącznie lekarze, którzy mają doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy i (lub) ciężkich zakażeń u dzieci i młodzieży.

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

Zakażenia płucno-oskrzelowe w przebiegu mukowiscydozy

Badania kliniczne obejmowały dzieci i młodzież w wieku 5 do 17 lat. Doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku od roku do 5 lat są bardziej ograniczone.

Powikłane zakażenia układu moczowego oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek

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

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

Inne specyficzne ciężkie zakażenia

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

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

Nadwrażliwość

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

Układ mięśniowo-szkieletowy

Cyprofloksacyny zwykle nie należy stosować u pacjentów z chorobami/ zaburzeniami ścięgien, związanymi z wcześniejszym leczeniem chinolonami. Tym nie mniej 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 odporność bakterii, a dane mikrobiologiczne mogą uzasadniać zastosowanie cyprofloksacyny.

Już w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia cyprofloksacyną może wystąpić zapalenie ścięgien i zerwanie ścięgna (zwłaszcza ścięgna Achillesa), niekiedy obustronne. Ryzyko uszkodzenia ścięgien może być podwyższone u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek objawy zapalenia ścięgien (np. bolesny obrzęk, stan zapalny), należy przerwać leczenie cyprofloksacyną. Chorą kończynę należy unieruchomić.

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

Wrażliwość na światło

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

Ośrodkowy układ nerwowy

Wiadomo, że chinolony wywołują drgawki lub obniżają próg drgawkowy. Cyprofloksacynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego mogącymi predysponować do wystąpienia drgawek. Jeśli drgawki wystąpią, należy odstawić cyprofloksacynę (patrz punkt 4.8). Nawet po pierwszym podaniu cyprofloksacyny mogą wystąpić reakcje psychiatryczne. Rzadko depresja lub psychoza mogą rozwinąć się w zachowania autoagresywne. W takich sytuacjach należy przerwać leczenie cyprofloksacyną.

U pacjentów otrzymujących cyprofloksacynę odnotowano występowanie polineuropatii (notowano objawy neurologiczne, takie jak: ból, uczucie palenia, zaburzenia czucia czy osłabienie mięśni, występujące pojedynczo lub w połączeniu). Leczenie cyprofloksacyną należy przerwać u pacjentów, u których wystąpiły objawy neuropatii, w tym ból, uczucie palenia,

mrowienie, drętwienie i (lub) osłabienie, żeby zapobiec rozwojowi nieodwracalnych zmian (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu typu torsades de pointes, ze względu na związek między stosowaniem cyprofloksacyny a wydłużeniem odstępu QT (patrz punkt 4.8).

Układ pokarmowy

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

Nerki i układ moczowy

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

Wątroba i drogi żółciowe

W związku ze stosowaniem cyprofloksacyny odnotowano przypadki występowania martwicy wątroby i zagrożającej życiu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów choroby wątroby (takich jak: brak łaknienia, żółtaczka, ciemna barwa moczu, świąd lub tkliwość brzucha) leczenie należy przerwać.

Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

U pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej podczas leczenia cyprofloksacyną występowały reakcje hemolityczne. Należy unikać stosowania cyprofloksacyny u tych pacjentów chyba, że uzna się, że potencjalna korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Wówczas należy obserwować, czy u pacjenta nie występuje hemoliza.

Oporność

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

Cytochrom P450

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

Metotreksat

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

Interakcje z badaniami

Występujące *in vitro* działanie cyprofloksacyny przeciw *Mycobacterium tuberculosis* może powodować fałszywie ujemne wyniki testów bakteriologicznych w próbach pobranych od pacjentów przyjmujących aktualnie cyprofloksacynę.

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

Odnotowano przypadki występowania miejscowych odczynów w miejscu wstrzyknięcia dożylnego przy dożylnym podawaniu cyprofloksacyny. Reakcje te są częstsze, jeżeli czas infuzji wynosi 30 minut lub krócej. Mogą się pojawiać jako miejscowy odczyn na skórze, który ustępuje wkrótce po zakończeniu infuzji. Nie ma przeciwwskazań do kolejnego podawania dożylnego, chyba że odczyn nawraca i ulega nasileniu.

Obciążenie NaCl

U pacjentów, dla których przyjmowanie sodu ma znaczenie medyczne (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym, itp.) należy wziąć pod uwagę dodatkowe obciążenie sodem (informacje o zawartości chlorku sodu, patrz punkt 2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Oddziaływanie innych produktów na cyprofloksacynę:

Probenecyd

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

Oddziaływanie produktu Ciprofloxacinum Claris na inne produkty lecznicze:

Tyzanidyna

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

Metotreksat

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

Teofilina

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

Inne pochodne ksantyn

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

Fenytoina

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna)

Równoczesne podawanie cyprofloksacyny z warfaryną może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Stwierdzano wiele przypadków nasilenia działania doustnych leków przeciwzakrzepowych u pacjentów otrzymujących leki przeciwbakteryjne, w tym fluorochinolony. 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). Podczas i przez krótki czas po zakończeniu leczenia cyprofloksacyną, podawaną jednocześnie z doustnym preparatem przeciwzakrzepowym, zaleca się częste kontrole wartości INR.

Ropinirol

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

Klozapina

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane dotyczące podawania cyprofloksacyny kobietom w ciąży nie wskazują, aby wywoływała ona wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozmnażanie. U zwierząt młodych i tuż przed urodzeniem chinolony powodują uszkodzenie niedojrzałych chrząstek stawów, dlatego też nie można wykluczyć, że lek może powodować uszkodzenie chrząstki stawowej u niedojrzałego organizmu ludzkiego lub płodu (patrz punkt 5.3).

Z ostrożności lepiej jest unikać stosowania cyprofloksacyny w czasie ciąży.

Laktacja

Cyprofloksacyna przenika do mleka matki. W związku z potencjalnym ryzykiem uszkodzenia chrząstek stawów, cyprofloksacyny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie neurologiczne, Ciprofloxacinum Claris może wpływać na czas reakcji. Z tego względu zdolność do prowadzenia pojazdów lub 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 Ciprofloxacinum Claris (leczenie doustne, dożylnie i sekwencyjne), uporządkowane według częstości występowania. Analiza częstości opiera się na informacjach dotyczących podawania cyprofloksacyny zarówno doustnie, jak i dożylnie.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10 000 do < 1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Nadkażenia grzybicze	Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków (bardzo rzadko mogące powodować zejście śmiertelne) (patrz punkt 4.4)		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Eozynofilia	Leukopenia Niedokrwistość Neutropenia Leukocytoza Trombocytopenia Trombocytemia	Niedokrwistość hemolityczna Agranulocytoza Pancytopenia (zagrożająca życiu) Hamowanie czynności szpiku kostnego (zagrożające życiu)	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne Obrzęk alergiczny/ obrzęk naczynioruchowy	Reakcja anafilaktyczna Wstrząs anafilaktyczny (zagrożający życiu) (patrz punkt 4.4) Reakcja podobna do choroby posurowiczej	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia	Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne		Nadmierna aktywność psychomotoryczna/pobudzenie	Splątanie i dezorientacja Reakcje lękowe Niezwyczajne sny Depresja Omamy	Reakcje psychotyczne (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy Zawroty głowy Zaburzenia smaku	Parestezja i dyzestezja Niedoczulica Drżenie Drgawki (patrz punkt 4.4) Zawroty głowy	Migrena Zaburzenia koordynacji Zakłócenia chodu Zaburzenia węchu Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe	Neuropatia obwodowa (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	Zniekształcone widzenie kolorów	
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne Utrata słuchu / zaburzenia słuchu		

Zaburzenia serca			Tachykardia		Arytmia komorowa Wydłużenie odstępu QT torsades de pointes*
Zaburzenia naczyniowe			Rozszerzenie naczyń Niedociśnienie Omdlenia	Zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność (w tym stan astmatyczny)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty		Zapalenie trzustki	
	Biegunka	Bóle żołądka i jelit i bóle brzucha Niestrawność Wzdęcia			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny	Zaburzenie czynności wątroby Żółtaczka cholestatyczna Zapalenie wątroby	Martwica wątroby (bardzo rzadko postępująca w zagrażającą życiu niewydolność wątroby) (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Pokrzywka	Reakcje wrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Wybroczyny Rumień wielopostaciowy Rumień guzowaty Zespół Stevensa-Johnsona (mogący zagrażać życiu) Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (mogące zagrażać życiu)	

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle mięśniowo-szkieletowe (np. ból kończyn, ból pleców, ból klatki piersiowej) Bóle stawów	Ból mięśni Zapalenie stawów Zwiększone napięcie i kurcze mięśni	Oslabienie mięśni Zapalenie ścięgien Zerwanie ścięgna (głównie ścięgna Achillesa) (patrz punkt 4.4) Nasilenie objawów miastonii (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych		Zaburzenie czynności nerek	Niewydolność nerek Krwiomocz Występowanie kryształów w moczu (patrz punkt 4.4) Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia i infuzji (tylko po podaniu dożylnym)	Oslabienie Gorączka	Obrzęk Pocenie się (nadmierna potliwość)		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Nieprawidłowe stężenie protrombiny Zwiększenie aktywności amylazy		

* Zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu i przeważnie obserwowane u pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużonego odstępu QT (patrz punkt 4.4).

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

Często	Wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka
Niezbyt często	Trombocytopenia, trombocytemia, splątanie i dezorientacja, omamy, parestezja i dyzestezja, ataki padaczkowe, zawroty głowy, zaburzenia wzroku, utrata słuchu, tachykardia, rozszerzenie naczyń niedociśnienie, przejściowe zaburzenie czynności wątroby, żółtaczka cholestatyczna, niewydolność nerek, obrzęk

	Pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, wstrząs anafilaktyczny, reakcje psychotyczne, migrena, zaburzenia nerwu węchu, osłabienie słuchu, zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, martwica wątroby, wybroczyny, zerwanie ścięgna
Rzadko	

Dzieci i młodzież

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

Oprócz rutynowych działań ratunkowych zaleca się monitorowanie czynności nerek, w tym pH moczu i – w razie konieczności – zakwaszanie moczu, aby zapobiec powstawaniu kryształów w moczu. Pacjenta należy dobrze nawadniać.

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

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwbakteryjne chinolony, (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.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

Skuteczność zależy głównie od zależności pomiędzy 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:

In vitro oporność na cyprofloksacynę może rozwijać 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 izolatach klinicznych. Na wrażliwość bakterii na cyprofloksacynę mogą wpływać mechanizmy oporności, inaktywujące inne antybiotyki, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (częste u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz czynne usuwanie z komórki.

Występowała oporność plazmidowa kodowana przez geny qnr.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Wartości graniczne oddzielają szczepy wrażliwe od szczepów o średniej wrażliwości i od szczepów opornych:

Zalecenia EUCAST

- Enterobacteriaceae: wrażliwe: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- Pseudomonas spp: wrażliwe: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- Acinetobacter spp: wrażliwe: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- Staphylococcus spp¹: wrażliwe: $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis: wrażliwe: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 0,5 \mu\text{g/ml}$;
- Neisseria gonorrhoeae: wrażliwe: $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 0,06 \mu\text{g/ml}$;
- Neisseria meningitidis: wrażliwe: $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 0,06 \mu\text{g/ml}$;
- Wartości graniczne nie związane z gatunkiem*: wrażliwe: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, oporne: $> 1 \mu\text{g/ml}$.

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

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

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

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

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

<i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
Bakterie beztlenowe <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<u>GATUNKI OPORNE</u>
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Tlenowe bakterie gram-ujemne <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie beztlenowe Z wyjątkiem wymienionych powyżej
Inne bakterie <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealiticum</i>

* Wykazano skuteczność kliniczną wrażliwych izolatów w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania

+ Współczynnik oporności $\geq 50\%$ w jednym lub więcej krajów UE

(\$): Naturalna średnia wrażliwość bez nabytych mechanizmów oporności

(1): Przeprowadzono badania na zwierzętach doświadczalnych, u których wywołano zakażenie podając drogą wziewną przetrwalniki *Bacillus anthracis*; 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 *in vitro* oraz danych z badań na zwierzętach w połączeniu z ograniczoną liczbą danych ze stosowania u ludzi. Uważa się, że dwumiesięczne podawanie osobom dorosłym cyprofloksacyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę skutecznie zapobiega zakażeniu węglikiem u ludzi. Lekarz prowadzący leczenie powinien brać pod uwagę krajowe i (lub) międzynarodowe dokumenty określające wspólne stanowisko na temat leczenia węglika.

(2): Metacyklinooporne szczepy *S. aureus* są bardzo często oporne na fluorochinolony. Współczynnik występowania oporności na metycylinę u wszystkich gatunków gronkowca wynosi około 20 do 50% i jest zwykle większy u szczepów wyizolowanych z zakażeń szpitalnych

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po dożylnym wlewie cyprofloksacyny średnie maksymalne stężenie w surowicy osiągnęto 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 dożylnej 200 mg cyprofloksacyny lub podaniu doustnym 250 mg cyprofloksacyny co 12 godzin pola pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu (AUC) były porównywalne.

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

Po 60-minutowej infuzji dożylnej 400 mg, podawanej co 12 godzin, uzyskano wartość C_{max} zbliżoną do wartości dla dawki doustnej wynoszącej 750 mg.

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

Dystrybucja:

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

Metabolizm

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

Cyprofloksacyna umiarkowanie hamuje izoenzymy 1A2 CYP 450.

Wydalanie:

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

Wydalanie cyprofloksacyny (% dawki)	
	Podanie dożylne

	Mocz	Kał
Cyprofloksacyna	61,5	15,2
Metabolity (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

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

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od pacjentów z populacji dziecięcej są ograniczone.

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród, 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/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, ciprofloksacyna 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 ciprofloksacyna w dawkach terapeutycznych powodowała po dwóch tygodniach stosowania ciężkie zmiany stawowe, które utrzymywały się jeszcze po upływie 5 miesięcy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas mlekowy
Sodu chlorek
Kwas solny stężony
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Lek Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, roztwór do infuzji jest niezgodny z roztworami do wstrzykiwań (np. roztworami penicylin, heparyny), które są chemicznie lub fizycznie nietrwałe w pH roztworu wynoszącym 3,9-4,5.

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Szklane filoki/butelki: 3 lata
Worki z materiału nie zawierającego PVC: 2 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 należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas przechowywania w trakcie użycia i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce, ani nie zamrażać. Fiolkę/butelkę przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce, ani nie zamrażać.

Worki przechowywać w zewnętrznym worku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki/butelki z bezbarwnego szkła typu II, z korkiem z silikowanej gumy bromobutylovej, zawierające 50 ml, 100 ml lub 200 ml Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml.

Wielkość opakowań: pojedyncze fiolki/butelki w jednostkowym pudełku tekturowym.

Worki z materiału nie zawierającego PVC zawierające 50 ml, 100 ml lub 200 ml Ciprofloxacinum Claris, 2 mg/ml, umieszczone w torebce z aluminium.

Wielkość opakowań: pojedynczy worek z materiału nie zawierającego PVC w zewnętrznym worku

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

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 z 10% roztworem glukozy/chlorku sodu i fruktozy.

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 trwającej 30 -60 minut infuzji. Infuzja dawki 200 ml (400 mg) powinna trwać 60 minut.

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

Produkt do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami, natychmiast po użyciu.

Dla ułatwienia stosowania korek zatykający fiolkę infuzyjną powinien być wsunięty w środkowy pierścień. Wciskanie w pierścień zewnętrzny może spowodować uszkodzenie korka.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14757

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

21.07.2008

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

2010 -10- 18