

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CIPRINOL, 250 mg, tabletki powlekane

CIPRINOL, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 250 mg cyprofloksacyny w postaci chlorowodoru cyprofloksacyny jednowodnego.

1 tabletkę powlekana zawiera 500 mg cyprofloksacyny w postaci chlorowodoru cyprofloksacyny jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ciprinol, 250 mg, tabletki powlekane: białe, okrągłe, z rowkiem podziału z jednej strony.

Ciprinol, 500 mg, tabletki powlekane: białe, owalne, z rowkiem podziału z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Lek Ciprinol stosuje się w leczeniu u dorosłych następujących zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cyprofloksacynę:

- Zakażenia układu moczowego
- Zakażenia dróg oddechowych
- Zakażenia ucha, nosa i gardła
- Zakażenia narządu rodowego i narządów płciowych (w tym rzeżączka)
- Zakażenia w obrębie jamy brzusznej i dróg żółciowych
- Zakażenia kości i stawów
- Zakażenia skóry
- Posocznica
- Profilaktyka lub zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zaleca się następujące dawkowanie (doustne):

- zakażenie dróg oddechowych (zależnie od ciężkości przypadku i gatunku drobnoustroju): 250 mg do 500 mg 2 razy na dobę
- ostre, niepowikłane zakażenia układu moczowego: od 125 mg do 250 mg 2 razy na dobę
- powikłane zakażenia układu moczowego: 250 mg do 500 mg 2 razy na dobę
- rzeżączka, ostra niepowikłana: 250 mg jednorazowo
- zakażenia przewodu pokarmowego: 500 mg 1 do 2 razy na dobę
- inne zakażenia (patrz punkt 4.1): 500 mg 2 razy na dobę
- ciężkie zakażenia (zapalenie płuc, zapalenie kości i szpiku, posocznica): 750 mg 2 razy na dobę

Pacjenci w wieku podeszłym

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać najmniejszą możliwą dawkę, zależnie od ciężkości zakażenia i klirensu kreatyniny.

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Zaburzenie czynności nerek

- a. Jeśli klirens kreatyniny wynosi od 31 do 60 ml/min/1,73 m² lub gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosi od 1,4 do 1,9 mg/100 ml, maksymalna dawka dobową podaną doustnie wynosi 1000 mg.
- b. Jeśli klirens kreatyniny jest równy lub mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² lub gdy stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub wyższe niż 2,0 mg/100 ml, maksymalna dawka dobową podaną doustnie wynosi 500 mg.

Zaburzenie czynności nerek i hemodializa

Dawkowanie jak w punkcie b., w dniu dializy lek należy podać po dializie.

Zaburzenia czynności nerek i CAPD

Podanie cyprofloksacyny w postaci tabletek w dawce: 500 mg raz na dobę (lub 250 mg 2 razy na dobę).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby.

Dawkowanie jak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania leku

Doustnie.

Tabletki należy zażywać w całości, popijając niewielką ilością płynu. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Jeśli lek jest zażywany na czczo, substancja czynna wchłania się szybciej. W takiej sytuacji tabletek nie należy przyjmować jednocześnie z produktami mlecznymi ani z napojami wzbogaconymi w minerały (np. mleko, jogurt, sok pomarańczowy wzbogacony wapniem). Wapń występujący w posiłkach nie wpływa znacząco na wchłanianie cyprofloksacyny.

Jeśli stan pacjenta lub inne przyczyny (np. pacjenci odżywiani dojelitowo) uniemożliwiają zażywanie tabletek, zaleca się podawanie cyprofloksacyny dożylnie. Po podaniu dożylnym leczenie może być kontynuowane doustnie.

Czas trwania leczenia zależy od ciężkości choroby, jej przebiegu klinicznego i wyników badań bakteriologicznych. Leczenie należy kontynuować przynajmniej 3 dni po ustąpieniu gorączki lub objawów klinicznych choroby.

Średni czas leczenia powinien wynosić:

- ostra niepowikłana rzeżączka oraz zapalenie pęcherza moczowego – 1 dzień
- zakażenia dróg moczowych i jamy brzusznej – do 7 dni
- w przypadku pacjentów ze zmniejszoną odpornością – przez cały okres trwania neutropenii
- zakażenia szpiku i kości – maksymalnie 2 miesiące
- pozostałe zakażenia – 7 do 14 dni

Zakażenia wywołane przez paciorkowce lub chlamydie należy leczyć nie krócej niż 10 dni, ze względu na możliwość wystąpienia odległych powikłań.

4.3. Przeciwwskazania

Leku Ciprinol nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na cyprofloksacynę, inne leki z grupy chinolonów lub na którykolwiek składnik produktu leczniczego.

Nie należy jednocześnie podawać cyprofloksacyny i tyzanidyny, gdyż może dojść do zwiększenia stężenia tyzanidyny w surowicy, co z kolei może wywołać klinicznie istotne działania niepożądane, tj. niedociśnienie, senność, ospałość.

Nie zaleca się stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cytochrom P 450

Cyprofloksacyna jest znanym inhibitorem cytochromu P 450 1A2. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyprofloksacyny wraz z innymi substancjami, które

metabolizowane są na tej samej drodze enzymatycznej (teofilina, metyloksantyny, kofeina, duloksetyna i inne). Cyprofloksacyna poprzez hamowanie przemian metabolicznych tych substancji może prowadzić do zwiększenia ich stężeń w osoczu, a w efekcie do wystąpienia swoistych dla tych substancji działań niepożądanych (patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Układ pokarmowy

Wystąpienie ciężkiej i utrzymującej się biegunki w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu może być objawem zagrażającego życiu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. W takim przypadku należy przerwać podawanie preparatu i zastosować odpowiednie leczenie (np. doustnie wankomycyna w dawce 250 mg 4 razy na dobę). Leki hamujące perystaltykę jelit są przeciwwskazane.

U pacjentów z niewydolnością wątroby może wystąpić tymczasowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej oraz żółtaczką cholestatyczną.

Układ nerwowy

Ze względu na zwiększone zagrożenie objawami niepożądanymi ze strony układu nerwowego u osób chorych na padaczkę i pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (np. obniżony próg drgawkowy, napady drgawkowe w wywiadzie, zmniejszony przepływ mózgowy, udar mózgu, zmiany strukturalne w tkance mózgowej) cyprofloksacynę należy stosować wyłącznie wtedy, kiedy korzyści płynące z terapii przewyższają ryzyko. Reakcje tego rodzaju mogą wystąpić nawet po jednorazowej dawce cyprofloksacyny.

W rzadkich przypadkach u pacjentów z depresją lub psychozą może dojść do pogłębienia tych stanów i wystąpienia zachowań samobójczych. W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać leczenie cyprofloksacyną.

Nadwrażliwość

W niektórych przypadkach reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić już po jednorazowej dawce leku. Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne w bardzo rzadkich przypadkach mogą rozwinąć się w zagrażający życiu wstrząs, niekiedy już po pierwszym podaniu leku. W takich przypadkach należy przerwać leczenie cyprofloksacyną i zastosować odpowiednie leczenie.

Układ mięśniowo-szkieletowy

W razie jakichkolwiek objawów zapalenia ścięgien (np. bolesne obrzęki) należy przerwać podawanie cyprofloksacyny i zalecić pacjentowi unikanie wysiłku. Podczas leczenia cyprofloksacyną opisano przypadki zerwania ścięgna (najczęściej ścięgna Achillesa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów w podeszłym wieku oraz leczonych wcześniej glikokortykosteroidami. Cyprofloksacyna może spowodować nasilenie objawów miastonii (*Myasthenia gravis*). Dlatego w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na zaostrzenie miastonii pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Skóra i jej przydatki

Wykazano, że cyprofloksacyna wywołuje reakcje o typie fotowrażliwości. Pacjenci przyjmujący cyprofloksacynę powinni unikać bezpośredniego narażenia na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UV. W przypadku wystąpienia uczulenia na światło (reakcje przypominające oparzenie słoneczne) leczenie należy przerwać.

Krew i układ chłonny

Pacjenci, u których rozpoznano nieprawidłową aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub osoby z zaburzeniami funkcji tego enzymu w wywiadzie rodzinnym są predysponowani do wystąpienia reakcji hemolitycznej z chinolonami, dlatego cyprofloksacyna powinna być u nich stosowana z ostrożnością.

Nerki i układ moczowy

Odnotowano przypadki krystalurii związanej ze stosowaniem cyprofloksacyny. Pacjenci leczeni

cyprofloksacyną powinni przyjmować dużą ilość płynów i nie należy u nich dopuszczać do nadmiernej alkalizacji moczu.

Pacjenci z rozpoznaną poważną chorobą nerek powinni być starannie obserwowani pod kątem ewentualnego pogorszenia czynności nerek. Przed rozpoczęciem leczenia cyprofloksacyną i w czasie jego trwania należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta.

W czasie leczenia pacjenci nie powinni pić napojów alkoholowych.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny doustnie oraz leków zawierających w składzie wielowartościowe kationy lub suplementów minerałów (np. wapnia, magnezu, glinu, żelaza), polimerów wiążących fosforany (np. sewelamer), sukralfatu, środków zobojętniających sok żołądkowy oraz leków o dużej pojemności buforowej (np. tabletki didanozyny), które zawierają w swoim składzie jony magnezu, glinu lub wapnia, zmniejsza wchłanianie cyprofloksacyny. Dlatego też cyprofloksacynę należy stosować 1-2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu tych preparatów. Nie dotyczy to leków wpływających na wydzielanie soku żołądkowego, należących do grupy inhibitorów receptorów H_2 .

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania cyprofloksacyny z produktami mlecznymi lub popijać jej samymi napojami wzbogaconymi w minerały (np. mleko, jogurt, sok pomarańczowy wzbogacony wapniem), gdyż produkty te mogą zmniejszać wchłanianie cyprofloksacyny. Jednak wapń występujący w posiłkach nie wpływa znacząco na wchłanianie leku.

Probenecyd wpływa na wydalanie cyprofloksacyny przez nerki. Jednoczesne podawanie probenecydu i cyprofloksacyny powoduje zwiększenie stężenia cyprofloksacyny w surowicy.

Metoklopramid przyspiesza wchłanianie podanej doustnie cyprofloksacyny, w wyniku czego skraca się czas wystąpienia maksymalnego stężenia leku w surowicy bez wpływu na biodostępność cyprofloksacyny.

Jednoczesne przyjmowanie cyprofloksacyny i omeprazolu powoduje nieznaczne zmniejszenie wartości C_{max} i AUC cyprofloksacyny.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem zdrowych osób, podczas jednoczesnego stosowania cyprofloksacyny i tyzanidyny zaobserwowano zwiększenie stężenia tyzanidyny w surowicy (średnio 7-krotne zwiększenie C_{max} , zakres: od 4- do 21-krotnego, średnio 10-krotne zwiększenie AUC, zakres: od 6- do 24-krotnego), które mogło być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych tj. niedociśnienie, senność. Tyzanidyny nie należy stosować jednocześnie z cyprofloksacyną (patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania).

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i teofiliny może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia teofiliny w surowicy krwi i wystąpienia jej działań niepożądanych, które w bardzo rzadkich przypadkach mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu. Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy oznaczyć stężenie teofiliny w surowicy i odpowiednio zmniejszyć podawaną dawkę.

Jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i metotreksatu może hamować kanalikowy transport metotreksatu w nerkach, a w efekcie prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu w surowicy krwi oraz ryzyka wystąpienia jego toksyczności. Dlatego należy dokładnie obserwować pacjentów leczonych metotreksatem, którym jednocześnie zalecono przyjmowanie cyprofloksacyny.

Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że jednoczesne stosowanie chinolonów w dużych dawkach i niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego) może wywoływać drgawki.

Podczas równoczesnego podawania cyprofloksacyny i cyklosporyny obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Z tego powodu w tej grupie pacjentów zalecana jest częsta kontrola tego parametru (2 razy w tygodniu).

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i warfaryny może wzmacniać działanie warfaryny.

W rzadkich przypadkach jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i glibenklamidu nasila działanie hipoglikemizujące glibenklamidu.

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne przyjmowanie duloksetyny z silnymi inhibitorami cytochromu CYP450 1A2 takimi jak fluwoksamina powoduje zwiększenie wartości C_{max} i AUC duloksetyny. Pomimo, iż nie przeprowadzono podobnych badań dla cyprofloksacyny, można spodziewać się podobnego efektu, gdy cyprofloksacyna i duloksetyna podawane są jednocześnie.

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i meksyletyny może prowadzić do zwiększenia stężenia meksyletyny w organizmie.

Po jednoczesnym podaniu cyprofloksacyny i fenytoiny może dojść do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia fenytoiny we krwi.

Zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i diazepamu opóźnia przemianę diazepamu w organizmie (zmniejszony klirens, wydłużony okres półtrwania). Z tego powodu zaleca się, aby dokładnie obserwować przebieg leczenia prowadzonego diazepamem.

4.6. Cięża i laktacja

Cyprofloksacyny nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u karmiących piersią. Nie ma badań, dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania w tych grupach pacjentek, a badania na zwierzętach nie wykluczyły negatywnego działania leku na chrząstki stawowe u niedojrzałych osobników. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych działań teratogennych (wady rozwojowe).

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

Nawet jeśli lek jest przyjmowany ściśle według zaleceń, może on zaburzać szybkość reakcji w stopniu uniemożliwiającym prowadzenie samochodu lub obsługę maszyn. Wpływ ten nasila się podczas jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono następująco:

- często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$),
- niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$),
- rzadko ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$),
- bardzo rzadko ($< 0,01$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

- niezbyt często: zakażenia drożdżakowe
- rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (bardzo rzadko mogące zagrażać życiu)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- niezbyt często: eozynofilia
- rzadko: leukopenia, niedokrwistość, neutropenia, leukocytoza, trombocytopenia, trombocytoza
- bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, pancytopenia (zagrażająca życiu), supresja szpiku (zagrażająca życiu)

Zaburzenia układu immunologicznego

- rzadko: reakcja alergiczna, obrzęk alergiczny, obrzęk naczynioruchowy

- bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, (zagrożający życiu), reakcja typu choroby posurowiczej

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- niezbyt często: jadłowstręt
- rzadko: hiperglikemia
-

Zaburzenia psychiczne

- niezbyt często: pobudzenie psychomotoryczne, pobudzenie
- rzadko: splątanie i dezorientacja, niepokój, koszmary nocne, depresja, omamy
- bardzo rzadko: reakcje psychotyczne

Zaburzenia układu nerwowego

- niezbyt często: ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia snu, zaburzenia smaku
- rzadko: parestezje i inne zaburzenia czucia, niedoczulica, drżenie, drgawki, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- bardzo rzadko: migrena, zaburzenia koordynacji, zaburzenia węchu, przeczulica, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Zaburzenia oka

- rzadko: zaburzenia widzenia
- bardzo rzadko: nieprawidłowe widzenie barw

Zaburzenia ucha i błędnika

- rzadko: szumy w uszach, utrata słuchu
- bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

- rzadko: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

- rzadko: rozszerzenie naczyń krwionośnych, niedociśnienie, omdlenie
- bardzo rzadko: zapalenie naczyń krwionośnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- rzadko: duszność (w tym stan astmatyczny)

Zaburzenia żołądka i jelit

- często: nudności, biegunka
- niezbyt często: wymioty, bóle żołądka i jelit, bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia
- bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- niezbyt często: przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, bilirubinemia
- rzadko: przemijająca niewydolność wątroby, żółtaczką, zapalenie wątroby (nieinfekcyjne)
- bardzo rzadko: martwica wątroby (bardzo rzadko rozwijająca się w zagrożającej życiu niewydolność wątroby)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- niezbyt często: wysypka grudkowo-plamkowa, świąd, pokrzywka
- rzadko: reakcje nadwrażliwości na światło, niespecyficzne pęcherze
- bardzo rzadko: wybroczyny, rumień wielopostaciowy mniejszy, rumień guzowaty, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe, tkanki łącznej i kości

- niezbyt często: bóle stawów
- rzadko: bóle mięśni, zapalenie stawów, zwiększone napięcie mięśniowe i skurcze

- bardzo rzadko: osłabienie mięśni, zapalenie ścięgien, częściowe lub całkowite zerwanie ścięgien (przeważnie ścięgna Achillesa), zaostrzenie objawów *myasthenia gravis*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

- niezbyt często: zaburzenia czynności nerek
- rzadko: schyłkowa niewydolność nerek, krwimocz, krystaluria, śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- niezbyt często: niespecyficzny ból, złe samopoczucie, gorączka
- rzadko: obrzęki, nadmierne pocenie się
- bardzo rzadko: zaburzenia chodu

Badania diagnostyczne

- niezbyt często: przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
- rzadko: zaburzenie czasu protrombinowego, zwiększenie aktywności amylazy

Następujące działania niepożądane występują częściej w podgrupie pacjentów przyjmujących cyprofloksacynę dożylnie lub w terapii sekwencyjnej (dożylnie, a następnie doustnie):

Często	wymioty, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka
Niezbyt często	
	trombocytopenia, trombocytoza, splątanie i dezorientacja, omamy, parestezje i inne zaburzenia czucia, drgawki, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia widzenia, utrata słuchu, tachykardia, rozszerzenie naczyń, niedociśnienie, przemijające zaburzenia czynności wątroby, żółtaczkę, niewydolność nerek, obrzęk
Rzadko	niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku, wstrząs anafilaktyczny, reakcje psychotyczne, migrena, zaburzenia węchu, zaburzenia słuchu, zapalenie naczyń, zapalenie trzustki, martwica wątroby, wybroczyny, zerwanie ścięgna.

4.9. Przedawkowanie

W wypadku ostrego przedawkowania po podaniu doustnym w niektórych przypadkach obserwowano przemijającą niewydolność nerek. Dlatego poza typowym postępowaniem zaleca się monitorowanie czynności nerek oraz podawanie leków zobojętniających sok żołądkowy, zawierających magnez (Mg) lub wapń (Ca), które zmniejszają wchłanianie cyprofloksacyny. Tylko niewielka część cyprofloksacyny (<10%) jest usuwana z organizmu w czasie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, fluorochinolony, ATC: J01M A02

Mechanizm działania

Jako syntetyczny chemioterapeutyk z grupy fluorochinolonów, cyprofloksacyna działa na enzymy bakteryjne: gyrazę DNA i topoizomerazę IV, które są niezbędne do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji bakteryjnego DNA.

Mechanizm powstawania oporności

Badania *in vitro* wykazały, że oporność na cyprofloksacynę często jest skutkiem mutacji genów kodujących bakteryjne topoizomerazy i zwykle rozwija się powoli i stopniowo (rodzaj lekooporności rozwijającej się wielostopniowo). Do oporności krzyżowej z fluorochinolonami może

dojść, kiedy mechanizm oporności opiera się na mutacjach w obrębie genów kodujących gyrazy bakteryjne. Podczas gdy pojedyncze mutacje mogą nie prowadzić do wytworzenia się oporności klinicznej, wielokrotne mutacje zwykle prowadzą do oporności klinicznej na wszystkie substancje czynne z danej grupy. Mechanizmy lekooporności polegające na zaburzeniu barier przepuszczalności lub czynnym usuwaniu substancji czynnej z wnętrza komórki bakteryjnej, mogą mieć zmienny wpływ na wrażliwość na fluorochinolony, co zależy od właściwości fizykochemicznych poszczególnych substancji czynnych z danej grupy oraz powinowactwa układów transportujących do każdej z czynnych substancji. Zaobserwowano zjawisko oporności plazmidowej, uszkodzonej przez geny qnr. Bakteryjne mechanizmy oporności na penicyliny, cefalosporyny, aminoglikozydy, makrolidy i tetracykliny nie wpływają na działanie przeciwbakteryjne cyprofloksacyny.

Dane dotyczące wrażliwości w warunkach in vitro

Zgodnie z wytycznymi CPMP/EWP/558/95 rev 1, ustalone przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC cyprofloksacyny podano wraz z opracowanymi przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI, ang. Clinical and Laboratory Standards Institute, poprzednio NCCLS) kryteriami interpretacyjnymi dla badań wrażliwości na cyprofloksacynę w przypadku różnic w zakresie wartości granicznych. Podano też ustalone przez CLSI wartości graniczne dla metody krążkowej, gdyż większość badań wrażliwości w Europie wykonuje się tą właśnie metodą.

Tabela 1: Określone przez EUCAST kliniczne wartości graniczne MIC dla cyprofloksacyny.

Drobnoustrój	Wrażliwy (mg/l)	Oporny (mg/l)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1
<i>Pseudomonas</i>	≤0,5	>1
<i>Staphylococcus</i> ¹	≤1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	≤0,125	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,03	>0,06
Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ⁴	≤0,5	>1

1. *Staphylococcus spp.* – wartości graniczne dla cyprofloksacyny i ofloksacyny odnoszą się do leczenia dużymi dawkami.
2. *Streptococcus pneumoniae* – ponieważ typ dziki *S. pneumoniae* nie jest uważany za wrażliwy na cyprofloksacynę ani ofloksacynę, został sklasyfikowany jako szczep o pośredniej wrażliwości.
3. Szczepy, dla których wartości MIC są większe od wartości granicznej oddzielającej szczepy wrażliwe od szczepów o pośredniej wrażliwości, występują bardzo rzadko lub nie zostały dotychczas udokumentowane. Identyfikację wyizolowanych szczepów oraz oznaczenie ich wrażliwości na leki przeciwbakteryjne należy powtórzyć, a jeśli wyniki się potwierdzą, szczep przesłać do laboratorium referencyjnego. Do chwili pojawienia się dowodów dotyczących reakcji klinicznej dla potwierdzonych wyizolowanych szczepów z wartościami MIC, przekraczającymi aktualną wartość graniczną dla szczepów opornych (czcionką kursywą), powinny być raportowane jako szczepy oporne. *Haemophilus, Moraxella* – w przypadku *H. influenzae* może pojawić się niskiego stopnia oporności na fluorochinolony (MIC dla cyprofloksacyny rzędu 0,125 – 0,5 mg/l). Nie ma dowodów na to, aby owa oporność niskiego stopnia miała jakiegokolwiek znaczenie kliniczne w przypadku zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *H. influenzae*.
4. Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ustalono głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu MIC dla poszczególnych gatunków. Wartości te można

zastosować tylko do gatunków, dla których nie ustalono swoistych wartości stężeń granicznych. Nie należy ich odnosić do gatunków, dla których zaleca się przeprowadzenie oceny wrażliwości (w tabeli oznaczone znakiem „-”, lub „IE”).

Poniższa tabela pokazuje wartości graniczne oznaczenia MIC (mg/l) lub badania metodą dyfuzyjno - krążkową (średnica strefy w mm) z zastosowaniem krążka nasyczonego 5 µg cyprofloksacyny, wg standardów CLSI.

Tabela 2: Wartości graniczne MIC (mg/l) i dyfuzji z krążka (mm) wg CLSI (M100-S16, 2006):

Drobnoustrój	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 ^a ≥21 ^b	2 ^a 16-20 ^b	≥4 ^a ≤15 ^b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> i inne nie <i>Enterobacteriaceae</i>	≤1 ^a ≥21 ^b	2 ^a 16-20 ^b	≥4 ^a ≤15 ^b
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 ^a ≥21 ^b	2 ^a 16-20 ^b	≥4 ^a ≤15 ^b
<i>Enterococcus spp.</i>	≤1 ^a ≥21 ^b	2 ^a 16-20 ^b	≥4 ^a ≤15 ^b
<i>Haemophilus spp.</i>	≤1 ^c ≥21 ^d	- -	- -
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,06 ^e ≥41 ^e	0,12-0,5 ^e 28-40 ^e	≥1 ^e ≤27 ^e
<p>a. Ten standard interpretacji stosuje się tylko do testów wrażliwości metodą rozcieńczeń w bulionie CAMHB, inkubowanym w powietrzu atmosferycznym w temperaturze 33°C – 35°C (nie przekraczać temperatury 35°C) przez 16 – 20 godzin.</p> <p>b. Ten standard interpretacji stosuje się tylko do testów wrażliwości metodą dyfuzyjno-krążkową w agarze Müllera-Hintona inkubowanym w powietrzu atmosferycznym w temperaturze 33°C – 35°C (nie wolno przekraczać temperatury 35°C) przez 16 – 18 godzin.</p> <p>c. Ten standard interpretacji stosuje się tylko do testów wrażliwości metodą rozcieńczeń w bulionie w stosunku do <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, z wykorzystaniem podłoża HTM (<i>Haemophilus</i> test medium) inkubowanego w powietrzu atmosferycznym w temperaturze 35°C ± 2°C przez 20 – 24 godziny.</p> <p>d. Ten standard interpretacji stosuje się tylko do testów wrażliwości metodą dyfuzyjno-krążkową w stosunku do <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, z wykorzystaniem podłoża HTM inkubowanego w atmosferze 5% CO₂ w temperaturze 35°C ± 2°C przez 16 – 18 godzin.</p> <p>e. Ten standard interpretacji stosuje się tylko do testów wrażliwości metodami wykorzystującymi agar GC i 1% zdefiniowany suplement wzrostowy w temperaturze 36°C ± 1°C (nie przekraczać temperatury 37°C) w atmosferze 5% CO₂ przez 20 – 24 godziny.</p>			

Nabyta oporność 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 występowania oporności. W razie potrzeby należy zwrócić się do lokalnego eksperta, szczególnie wtedy, gdy ze względu na lekooporność występującą na danym obszarze geograficznym przydatność tego leku w pewnych zakażeniach może budzić wątpliwość.

Tabela 3: Gatunki bakterii pogrupowane według ich wrażliwości:

<p>Gatunki zwykle wrażliwe</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Bacillus anthracis</i></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Shigella spp.</i></p>
<p>Gatunki, u których nabyta oporność może być problemem</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metycylino-wrażliwy) * <i>Streptococcus pneumoniae</i> *</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Burkholderia cepacia</i> + <i>Campylobacter spp.</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>Salmonella spp.</i> * <i>Serratia marcescens</i> +*</p>
<p>Gatunki odporne</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (metycylino-oporny)</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p>*Skuteczność kliniczna została dowiedziona dla wyizolowanych, wrażliwych szczepów w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania</p> <p>+Współczynnik oporności > 10% w większości krajów UE</p>

W badaniach *in vitro*, przeprowadzonych na drobnoustrojach wrażliwych, obserwowano addycyjne lub obojętne działanie cyprofloksacyny w skojarzeniu z antybiotykami β -laktamowymi oraz aminoglikozydami; działanie synergiczne obserwowano relatywnie rzadko, a działanie antagonistyczne bardzo rzadko.

Cyprofloksacynę można zatem stosować w terapii skojarzonej z większością innych leków przeciwbakteryjnych.

W przypadku zakażenia wywołanego przez:

Pseudomonas: z azlocyliną, ceftazydymem

Streptococcus: z mezlocyliną, azlocyliną, innymi skutecznymi antybiotykami β -laktamowymi

Staphylococcus: z antybiotykami β -laktamowymi, szczególnie penicylinami izoksazolowymi, wankomycyną

bakterie beztlenowe: z metronidazolem, klindamycyną

5.2. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Wchłanianie

Kolejne dawki cyprofloksacyny podawane doustnie: tabletki 250 mg, 500 mg są dobrze i szybko wchłaniane głównie w jelicie cienkim; maksymalne stężenie leku w surowicy występuje po 1 - 2 godz.

Całkowita biodostępność wynosi około 70 - 80%. Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) oraz całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia w surowicy w zależności od czasu (AUC) wzrasta wprost proporcjonalnie do dawki.

Dystrybucja

Cyprofloksacyna łączy się z białkami osocza w 20 - 30% i występuje w osoczu głównie w postaci niejonizowanej. Cyprofloksacyna łatwo przenika do przestrzeni pozanaczyniowej. Duża objętość dystrybucji wynosząca w stanie stacjonarnym nasycenia 2-3 l/kg mc. wskazuje, że cyprofloksacyna przenika do tkanek, uzyskując tam stężenia znacznie przewyższające odpowiadające im stężenia w surowicy.

Metabolizm

Stwierdzono także niskie stężenia czterech metabolitów cyprofloksacyny. Ustalono, że są to deetylenocyprofloksacyna (M1), sulfocyprofloksacyna (M2), oksocyprofloksacyna (M3) i formylocyprofloksacyna (M4). Metabolity M1, M2 i M3 wykazują działanie przeciwbakteryjne podobne jak kwas nalidyksowy lub mniejsze. Metabolit M4, którego jest najmniej, wykazuje skuteczność działania przeciwbakteryjnego porównywalną do norfloksacyny.

Wydalenie

Cyprofloksacyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki oraz w mniejszym stopniu drogą pozanerkową.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Toksyczność ostrą po podaniu doustnym uznaje się za małą.

W zależności od gatunku, dawka LD_{50} po podaniu dożylnym wynosi 125-290 mg/kg mc.

Toksyczność przewlekła

- Badania tolerancji przewlekłej – ponad 6 miesięcy

Podanie doustne: Dawki do 500 mg/kg mc. u szczurów i do 30 mg/kg mc. u małą nie powodowały uszkodzeń. Zmiany w dystalnych kanalikach nerkowych obserwowano w grupie małą otrzymujących najwyższe dawki (90 mg/kg mc.).

Podanie parenteralne: U małą obserwowano nieznaczne podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy oraz zmiany w dystalnych częściach kanalików nerkowych w grupie, której podawano największą dawkę leku (20 mg/kg mc.).

Karcinogenność

W badaniach nad działaniem karcinogennym u myszy (21 miesięcy) i szczurów (24 miesiące), podczas zastosowania dawek do ok. 1000 mg/kg mc./dobę u myszy i 125 mg/kg mc./dobę u szczurów (zwiększanej do 250 mg/kg mc./dobę po 22 tygodniach), przy żadnym z poziomów dawek nie uzyskano dowodów karcinogennego wpływu leku.

Wpływ na reprodukcję

- Badanie płodności u szczurów

Cyprofloksacyna nie miała wpływu na płodność szczurów, rozwój wewnątrzmaciczny i porodowy młodych oraz płodność pokolenia F1.

- Embriotoksyczność

Nie ma dowodów na działanie embriotoksyczne czy teratogenne cyprofloksacyny.

- Rozwój okołoporodowy i poporodowy szczurów

Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój okołoporodowy i poporodowy u zwierząt. Badania histopatologiczne przeprowadzone pod koniec okresu wzrostu nie ujawniły żadnych uszkodzeń w obrębie stawów u potomstwa.

Właściwości mutagenne

Przeprowadzono osiem testów *in vitro* na działanie mutagenne cyprofloksacyny.

Chociaż dwa spośród ośmiu testów *in vitro* (tj. oznaczanie postępujących mutacji na komórkach białaczkowych u myszy (ang. Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay) oraz oznaczanie reperacji DNA w kulturach pierwotnych hepatocytów szczura (UDS) (ang. Rat Hepatocyte Primary Culture DNA Repair Assay - UDS) miały dodatni wynik, wszystkie przeprowadzone *in vivo* testy dały negatywne rezultaty.

Badania tolerancji dotyczące wpływu na stawy

Tak jak inne inhibitory gyrazy, cyprofloksacyna powoduje uszkodzenie dużych, obciążonych stawów u zwierząt w okresie wzrostu.

Rozmiar uszkodzeń chrząstki stawowej zależy od wieku, gatunku zwierzęcia i dawki leku; Uszkodzenie można zmniejszyć poprzez odciążenie stawów. Badania na dorosłych osobnikach (szczury, psy) nie wykazały żadnych zmian chorobowych w obrębie chrząstki stawowej. W badaniach na młodych psach rasy beagle cyprofloksacyna podawana w dawkach leczniczych powodowała poważne zmiany stawowe po 2 tygodniach leczenia; zmiany te były nadal obserwowane po upływie 5 miesięcy.

6. DANE FARMACETYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, glikolan sodowy skrobi, poliwinylpyrolidon, karboksymetyloceluloza, sól sodowa, krzemu dwutlenek koloidalny, magnezu stearynian, hydroksypropylometyloceluloza, talk, dwutlenek tytanu (E 171), glikol propylenowy.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii (Al/PCV/PVDC): 10 tabletek powlekanych po 250 mg w tekturowym pudełku.
Blistry z folii (Al/PCV/PVDC): 10 tabletek powlekanych po 500 mg w tekturowym pudełku.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ciprinol, 250 mg: Pozwolenie nr R/0664

Ciprinol, 500 mg: Pozwolenie nr R/0662

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

Ciprinol, 250 mg: 17.05.1991 r. / 29.03.1999 r.

Ciprinol, 500 mg: 15.02.1993 r. / 29.03.1999 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO