

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ciprinol, roztwór do wlewu dożylnego 100 mg/50 ml (2 mg/ml)
Ciprinol, roztwór do wlewu dożylnego 200 mg/100ml (2 mg/ml)

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

50 ml roztworu (1 fiolka) zawiera 100 mg cyprofloksacyny w postaci mleczanu.

100 ml roztworu (1 fiolka) zawiera 200 mg cyprofloksacyny w postaci mleczanu.

Substancje pomocnicze: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wlewu dożylnego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Pozajelitowe postaci cyprofloksacyny są wskazane w leczeniu zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na cyprofloksacynę wtedy, gdy podawanie doustnie nie jest możliwe:

Dorośli

Zakażenia dróg moczowych: niepowikłane i powikłane zakażenia dolnych i górnych dróg moczowych (wywołane przez *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*).

Zakażenia układu oddechowego: zapalenia płuc (z wyjątkiem pneumokokowego), ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli, rozstrzenie oskrzeli (wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), ciężkie zaostrzenie mukowiscydozy (wywołane szczególnie przez *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*).

Zakażenia ucha, nosa i gardła: ostre zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie wyrostka sutkowatego (wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*).

Zakażenia narządów w obrębie miednicy: zakażenia narządów płciowych (zapalenie jajowodów, zapalenie błony śluzowej macicy, zapalenie jajnika, ropień jajowodu, rzeżączka) wywołane przez *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia trachomatis*, bakterie z rodzaju *Neisseria* i *Acinetobacter*.

Zakażenia narządów jamy brzusznej i dróg żółciowych: zapalenie otrzewnej, ropnie w obrębie jamy brzusznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych (w skojarzeniu z metronidazolem lub klindamycyną), zakażenia przewodu pokarmowego (wywołane przez bakterie z rodzaju *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*).

Zakażenia stawów i kości: zapalenie szpiku i kości, posocznicowe zapalenie stawów (wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bakterie z rodzaju *Shigella*, *Yersinia*).

Zakażenia skóry i tkanek miękkich: zakażone owrzodzenia, zakażone rany, ropnie, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie zewnętrznego przewodu słuchowego, zakażone rany po oparzeniach (wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bakterie z rodzaju *Proteus*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Citrobacter*).

Ciężkie zakażenia ogólne: posocznica, zakażenia u pacjentów z neutropenią (w skojarzeniu z innymi antybiotykami) wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, bakterie z rodzaju *Enterobacter*.

Dzieci:

Zaostrzenie niewydolności oddechowej wywołane zakażeniem *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy u dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Stosowanie leku w tym okresie jest dozwolone tylko, jeśli oczekiwane korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Cyprofloksacynę należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 60 minut.

Dorośli:

Niepowikłane zakażenia dróg moczowych

200 mg 2 razy na dobę.

Powikłane zakażenia dróg moczowych

400 mg 2 razy na dobę

Ciężkie zakażenia (zapalenie płuc, zapalenie szpiku)

400 mg 2 razy na dobę

Inne zakażenia

200 mg do 400 mg 2 razy na dobę

*Ciężkie zagrażające życiu zakażenia (np. nawracające zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy)*

400 mg 3 razy na dobę.

Rzeżączka

100 mg w dawce jednorazowej

Dzieci:

Zaostrzenie niewydolności oddechowej wywołane zakażeniem *P. aeruginosa* w przebiegu mukowiscydozy, u dzieci w wieku powyżej 6 lat: 10 mg/kg mc. dożylnie 3 razy na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 1200 mg).

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek

Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy od 30 ml/min, maksymalna dawka dobową wynosi 400 mg.

U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie, maksymalna dawka wynosi 400 mg na dobę. Ponieważ w czasie hemodializy jest usuwana tylko niewielka część leku, dlatego uzupełnienie dawki cyprofloksacyny po hemodializie nie jest potrzebne.

U pacjentów poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie dootrzewnowej, zaleca się dootrzewnowe podawanie 50 mg cyprofloksacyny w litrze płynu dializacyjnego 4 razy na dobę, co 6 godzin.

W przypadku jednoczesnej niewydolności nerek i wątroby biologiczny okres półtrwania ulega wydłużeniu, z tego powodu należy zmniejszyć dawki leku.

Czas trwania leczenia zależy od nasilenia choroby, jej przebiegu klinicznego oraz od wyników badań bakteriologicznych. Początkowe leczenie wlewami dożylnymi można kontynuować podając cyprofloksycynę doustnie.

Leczenie trwa zwykle:

1 dobę w ostrym, niepowikłanym zakażeniu rzeżączką, od 3 do 7 dni w zapaleniu pęcherza moczowego, zakażeniach dróg moczowych i narządów jamy brzusznej, do 2 miesięcy w leczeniu zapalenia szpiku i kości, 7 do 14 dni w leczeniu innych zakażeń.

Leczenie zakażeń wywołanych przez paciorkowce lub *Chlamydia* trwa co najmniej 10 dni, ze względu na możliwość późniejszych powikłań.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cyprofloksacynę lub którykolwiek ze składników leku, nadwrażliwość na inne chemioterapeutyki pochodne chinolonu, ciąża i karmienie piersią; stosowanie u dzieci i młodzieży w okresie wzrostu i rozwoju (do 18 lat), ze względu na brak dostatecznych doświadczeń ze stosowaniem w tym okresie i ponieważ nie można wykluczyć uszkodzenia chrząstki stawowej w okresie wzrostu i rozwoju. Lek można stosować u dzieci w wieku powyżej 6 lat, jedynie w leczeniu zaostrzenia niewydolności oddechowej w przebiegu mukowiscydozy - patrz punkt 4.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cyprofloksacyna może powodować zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego takie jak: zawroty głowy, dezorientacja, drżenia, omamy, depresja. Rzadko mogą wystąpić myśli lub zachowania samobójcze. W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać leczenie cyprofloksacyną. U pacjentów stosujących cyprofloksacynę obserwowano również drgawki, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, toksyczne psychozy. Dlatego, tak jak wszystkie chinolony, cyprofloksacynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (np. padaczka, obniżony próg drgawkowy, drgawki w wywiadzie, zmniejszony przepływ mózgowy, udar mózgu, choroby psychiczne). U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, z niewydolnością nerek i z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, konieczna jest szczególna ostrożność.

W moczu o odczynie zasadowym możliwe jest wytrącanie się kryształków, dlatego w czasie leczenia cyprofloksacyną należy unikać alkalizacji moczu. Przed rozpoczęciem leczenia cyprofloksacyną i w czasie jego trwania należy dbać o prawidłowe nawodnienie pacjenta.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawki leku lub przedłużyć odstęp między dawkami.

W czasie leczenia cyprofloksacyną pacjent powinien unikać słońca, ponieważ może dojść do reakcji fotowrażliwości. W przypadku wystąpienia uczulenia na światło, leczenie należy przerwać.

W czasie stosowania leku może dojść do rozwoju opornych drobnoustrojów. Z tego powodu należy szczególnie uważać, jeśli dojdzie do ciężkiej i utrzymującej się biegunki, która może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. W tym przypadku należy przerwać zażywanie leku i zastosować odpowiednie leczenie. Nie należy podawać leków hamujących perystaltykę.

Opisywano pojedyncze przypadki zapalenia, a nawet zerwania ścięgien w czasie leczenia chinolonami. Mimo tego, że związek przyczynowy z lekiem nie został całkowicie udowodniony, zaleca się przerwanie zażywania leku i unikanie wysiłku, jeśli wystąpią bóle ścięgien lub objawy ich zapalenia.

W sporadycznych przypadkach po zastosowaniu cyprofloksacyny może wystąpić reakcja anafilaktyczna (uczucie mrowienia, pokrzywka, swędzenie, duszność, utrata świadomości, zapaść, obrzęk gardła lub twarzy). Reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się wysypką, gorączką, eozynofilią, żółtaczką i martwicą wątroby obserwowano u pacjentów przyjmujących cyprofloksacynę z innymi lekami.

W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast odstawić lek i zastosować odpowiednie leczenie, podając pacjentom epinefrynę, dożylnie środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, aminy sympatykomimetyczne. Należy zadbać o prawidłowe dotlenienie pacjenta i monitorować czynność nerek.

W czasie leczenia pacjenci nie powinni pić napojów alkoholowych.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne zażywanie cyprofloksacyny i teofiliny może prowadzić do zwiększenia stężenia teofiliny w osoczu i wydłużenia czasu eliminacji, co prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych, które mogą zagrażać życiu lub doprowadzić do zgonu.

Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie cyprofloksacyny i teofiliny, należy oznaczyć stężenie teofiliny w surowicy i odpowiednio zmniejszyć podawaną dawkę.

Podczas jednoczesnego stosowania cyprofloksacyny i cyklosporyny obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Dlatego w tej grupie pacjentów zaleca się kontrolę tego parametru (2 razy w tygodniu).

Podczas jednoczesnego zażywania cyprofloksacyny i leków przeciwzakrzepowych może dojść do wydłużenia czasu krwawienia, dlatego zaleca się okresowe kontrolowanie czasu protrombinowego.

Niektóre chinolony, w tym cyprofloksacyna mogą wpływać na metabolizm kofeiny, co może spowolnić eliminację kofeiny i wydłużyć okres półtrwania leku w osoczu.

Probenecid wpływa na wydalanie cyprofloksacyny przez nerki i powoduje zwiększenie stężenia cyprofloksacyny w surowicy.

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i fenytoiny może prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia fenytoiny we krwi.

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.

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny i glibenklamidu nasila działanie hipoglikemizujące glibenklamidu.

4.6. Cięża i karmienie piersią

Stosowanie cyprofloksacyny w czasie ciąży jest dozwolone tylko wtedy, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu. To ograniczenie jest wynikiem obserwacji działania chinolonów u młodych zwierząt, u których chinolony spowodowały uszkodzenia chrząstki wzrostowej. U ludzi dotychczas nie udowodniono związku między zażywaniem cyprofloksacyny, a uszkodzeniem chrząstki wzrostowej. Ponieważ cyprofloksacyna przenika do mleka matki, nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią, a jeśli leczenie matki cyprofloksacyną jest konieczne, zaleca się przerwanie karmienia piersią.

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

Cyprofloksacyna w zalecanych dawkach może zmniejszać zdolność szybkiego reagowania. Wpływ ten nasila się podczas jednoczesnego spożywania napojów alkoholowych. Należy poinformować pacjenta, że w czasie leczenia jego zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn może być ograniczona.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane najczęściej dotyczą układu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha, wzdęcia, utrata apetytu, biegunka). Leczenie należy przerwać, jeśli dojdzie do ciężkich i długotrwałych biegunek lub do rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Inne objawy niepożądane to objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia, niepokój, bezsenność, depresja, drgawki, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, omamy oraz zaburzenia ze strony narządów zmysłów, takie jak zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, nieprzyjemny posmak w ustach, szum w uszach).

Reakcje nadwrażliwości: skórne (wysypka, pokrzywka, rumień i świąd), gorączka polekowa, obrzęk twarzy, rzadko nadwrażliwość na światło, bardzo

rzadko zapalenie naczyń, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół Stevens-Johnsona, reakcje anafilaktyczne i eozynofilia.

Reakcje sercowo-naczyniowe: częstoskurcz napadowy, obniżenie ciśnienia krwi, bardzo rzadko migrena i nadciśnienie tętnicze.

Inne reakcje: bóle stawów i mięśni, miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, krystaluria.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: u pacjentów z niewydolnością wątroby może dochodzić do przemijającego zwiększenia aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej; może również wystąpić przemijające zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i bilirubiny w surowicy (żółtaczką zastoinową), możliwe jest także zmniejszenie lub zwiększenie liczby czerwonych lub białych krwinek oraz płytek krwi.

Długotrwałe lub powtarzające się stosowanie cyprofloksacyny może doprowadzić do nadkażenia opornymi bakteriami lub grzybami.

Fluorochinolony mogą wywoływać zapalenia ścięgien, a nawet ich zerwanie, jednak zdarza się to bardzo rzadko, zwykle w skojarzeniu z innymi szkodliwymi czynnikami.

Leczenie należy przerwać, jeśli pojawią się ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza reakcje nadwrażliwości, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, zaburzenia neurologiczne, omamy lub zapalenie ścięgien).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi cyprofloksacyny są: nudności (5,2 %), biegunka (2,3 %), wymioty (2,0 %), bóle brzucha (1,7 %), bóle głowy (1,2 %), uczucie zmęczenia (1,1 %) i wysypka (1,1 %), świąd (1%).

4.9. Przedawkowanie

Po przedawkowaniu występują przede wszystkim nudności, wymioty, biegunka, bóle i zawroty głowy; w cięższych przypadkach może wystąpić dezorientacja, drżenia, omamy i kurcze, przemijająca niewydolność nerek.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe oraz monitorowanie czynności nerek. Ważne są dobre nawodnienie pacjenta i alkalizacja moczu (zapobiegają wytrącaniu się kryształków). Tylko niewielka część cyprofloksacyny (<10%) jest usuwana z organizmu w czasie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

ATC: J01MA02

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne działające ogólnie. Fluorochinolony.

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Cyprofloksacyna jest syntetycznym chemioterapeutycznym z grupy fluorochinolonów o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. Jego przeciwdrobnoustrojowa skuteczność jest związana przede wszystkim z pierścieniem cyklopropylowym w pozycji 1, fluorem w pozycji 6 oraz pierścieniem piperazynowym w pozycji 7. Głównym mechanizmem działania cyprofloksacyny jest hamowanie podjednostki A gyrazy DNA bakterii, enzymu odpowiedzialnego za replikację DNA bakterii, koniecznego do syntezy białek. Cyprofloksacyna działa na komórkę bakteryjną zarówno w fazie spoczynkowej, jak i w fazie rozmnażania. Działa bakteriobójczo na większość drobnoustrojów Gram-ujemnych i na niektóre Gram-dodatnie.

Bakterie Gram-dodatnie wrażliwe *in vitro* na cyprofloksacynę: gronkowce (*Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), nieco mniej wrażliwe są paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* i *S. agalactiae*) i *Enterococcus faecalis* (*Streptococcus faecalis*).

Bakterie z grupy *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia* i *maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*, *Enterococcus faecium* (*Streptococcus faecium*) i *Treponema pallidum* są odporne na cyprofloksacynę.

Bakterie Gram-ujemne wrażliwe na cyprofloksacynę: pałeczki jelitowe: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* i *P. vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*

Inne bakterie Gram-ujemne wrażliwe na cyprofloksacynę: *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Niektóre drobnoustroje wewnątrzkomórkowe wrażliwe na cyprofloksacynę: *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*.

Przegląd MIC dla bakterii, na które cyprofloksacyna działa najskuteczniej

Rodzaj bakterii	MIC (µg/ml)
<i>Enterobacteriaceae*</i>	0,008 – 1
<i>Providencia spp.</i>	0,015 – 3,12
<i>Salmonella spp.</i>	0,015 – 0,25
<i>Serratia marcescens</i>	0,06 – 1
<i>Shigella spp.</i>	0,002 – 0,25

<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,015 – 0,25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0,25 – 1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,002 – 0,03
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,005 – 0,015
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,007 – 0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,12 – 4
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,25 – 16

* *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Cyprofloksacyna jest *in vitro* mniej skuteczna przeciw bakteriom Gram-dodatnim. Mimo to cyprofloksacyna jest jednym z chemioterapeutyków skutecznym w stosunku do bakterii *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis*. Według danych z literatury MIC dla *S. aureus* wynosi od 0,016 do 16 µg/ml, a dla *S. epidermidis* od 0,016 do 8 µg/ml. Również wrażliwość *in vitro* *Streptococcus pneumoniae* i niektórych innych paciorkowców grupy A i B, wyrażona jako MIC wynosi 0,12 do 4 µg/ml. Badania *in vitro* wykazały również umiarkowaną wrażliwość na cyprofloksacynę *Mycobacterium tuberculosis* i *M. kansasii* (MIC 0,25 – 4 µg/ml). Cyprofloksacyna w stężeniach od 0,5 do 2 µg/ml hamuje również *Chlamydia trachomatis*.

Wystąpienie oporności zwykle oznacza oporność krzyżową na wszystkie chinolony. Mechanizmy powstania oporności są dwa:

- mutacja podjednostki A gyrazy DNA, przez co zmniejsza się powinowactwo bakterii do cyprofloksacyny (w ten sposób tłumaczy się powstanie oporności w przypadku *P. aeruginosa*)
- zmiany w obrębie błony komórkowej, prowadzące do zmniejszenia przepuszczalności błony dla leku.

Oporność stwierdza się najczęściej w zakażeniach *P. aeruginosa* i niektórymi szczepami *Staphylococcus aureus*.

W badaniach *in vitro* wykazano synergiczne działanie cyprofloksacyny z innymi antybiotykami: z imipenemem na *Pseudomonas aeruginosa*, z mezlocyliną, cefoksytiną i klindamycyną na *P. fragilis*, z azlocyliną na *P. aeruginosa* i ceftyzoksymem na *P. aeruginosa* i *S. marcescens*.

Wykazano, że cyprofloksacyna podawana w postaci doustnej i pozajelitowej jest skuteczna u 94% z 3822 pacjentów z ciężkimi zakażeniami. Mniejszą skuteczność stwierdzono w zakażeniach wywołanych przez *Pseudomonas spp.* (77,4 %), *P. aeruginosa* (69,3 %), *S. faecalis* (77,7 %), *Acinetobacter spp.* (77,4 %), *Chlamydia trachomatis* (65,6 %).

Działania niepożądane wystąpiły u 4% do 10 % pacjentów leczonych cyprofloksacyną.

Cyprofloksacyna jest stosowana w leczeniu ciężkich niepowikłanych i powikłanych zakażeń dróg moczowych, skóry, tkanek miękkich i kości, wywołanych przez drobnoustroje Gram-ujemne, zakażeń układu pokarmowego licznymi, opornymi drobnoustrojami, szpitalnych zapaleń płuc, rzeżączki,

zakażeń narządów jamy brzusznej i dróg żółciowych oraz zakażeń u pacjentów z neutropenią. W przypadku zakażeń wywołanych przez bakterie beztlenowe cyprofloksacynę stosuje się w skojarzeniu z metronidazolem lub klindamycyną. Cyprofloksacyna nie jest zalecana jako lek pierwszego rzutu do leczenia zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok, zapalenia migdałków lub zapalenia płuc w warunkach ambulatoryjnych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

W 60 minut od rozpoczęcia wlewu cyprofloksacyny w dawce 200 lub 400 mg jej stężenie w surowicy wynosi odpowiednio 2,1 µg/ml lub 4,6 µg/ml. Stężenie w moczu w ciągu dwóch pierwszych godzin podawania jest prawie 100 razy większe niż w surowicy. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 3 do 5 godzin.

5.2.1. Dystrybucja

Od 19 do 40 % cyprofloksacyny wiąże się z białkami osocza.

Pozorna objętość dystrybucji cyprofloksacyny po podaniu dożylnym wynosi w stanie stacjonarnym od 1,74 do 5,0 l/kg, co wskazuje na to, że cyprofloksacyna wnika w dużym stopniu do tkanek. Wykazano, że cyprofloksacyna osiąga lecznicze stężenia w różnych tkankach: błonie śluzowej oskrzeli, płucach, wysięku opłucnowym, wątrobie, pęcherzyku żółciowym i żółci, płynie otrzewnowym, nerkach, narządach rodnych i płciowych, gruczole krokowym, kościach, błonie maziowej i mazi stawowej, skórze oraz przedniej komorze oka. Najwyższe stężenia osiąga w wątrobie, pęcherzyku żółciowym, żółci, nerkach i wydzielinie gruczołu krokowego. Stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są zwykle o połowę mniejsze od stężeń w surowicy. Jednak w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych przenikanie jest lepsze i stężenie leku przewyższa MIC dla większości pałeczek jelitowych.

Stężenia cyprofloksacyny w różnych tkankach

Tkanka/płyn	Dawka (mg)	Czas pobrania próbki (godz.)	Stężenie (µg/ml lub µg/g)
Układ oddechowy			
błona śluzowa oskrzeli	500 p.o.	1	0,56
płuca	100 i.v.	1	2,6
płyn opłucnowy	1,5/kg i.v.	1,5	0,74
Układ pokarmowy			
płyn otrzewnowy	100 i.v.	1	1,1
żółć	500 p.o.	1	7,5
kał	500 p.o.	po 24	3,6
wątroba	750 p.o.	3	9,8

Układ moczowy				
tkanka	gruczołu	500 p.o.	1	0,6
kroowego				
tkanka	gruczołu	100 i.v.	0,5	0,8
kroowego				
Narządy rodne				
	szyjka macicy	500 p.o.	6-7	0,9
Inne tkanki				
płyn	mózgowo-	500 p.o.	3	0,35
	rdzeniowy (stan zapalny)			
płyn	mózgowo-	500 p.o.	2	0,06
	rdzeniowy			
podskórna	tkanka	100 i.v.	1-4	0,1-0,8
tłuszczowa				
	przednia komora oka	750 p.o.	1,5	0,7

Stężenia cyprofloksacyny w tkankach zmienionych zapalnie są znacznie większe od stężeń w tkankach nie objętych zapaleniem.

Jest to prawdopodobnie spowodowane wiązaniem się cyprofloksacyny z leukocytami i organellami komórkowymi. Wraz z adhezją leukocytów na komórkach nabłonka naczyń krwionośnych i ich gromadzeniem się w miejscu zapalenia oraz z reakcją zapalną i rozpadem komórek w tym miejscu, zwiększa się liczba miejsc wiązania cyprofloksacyny, a tym samym dochodzi do jej zwiększonej dystrybucji w tkankach objętych procesem zapalnym. Ta właściwość ma dwa ważne klinicznie skutki:

- w dawkach od 100 do 500 mg, z powodu zwiększonej dystrybucji w tkankach zmienionych zapalnie i dużego powinowactwa komórkowego, stężenie cyprofloksacyny w surowicy jest znacznie mniejsze niż w przypadku porównywalnych dawek antybiotyków β -laktamowych lub aminoglikozydów
- dzięki dużemu wnikananiu do wnętrza komórek cyprofloksacyna wykazuje dużą aktywność w stosunku do drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, takich jak np. prątki i *Legionella maltophilia*.

Cyprofloksacyna przenika przez barierę łożyskową. Wydziela się również z mlekiem matek karmiących.

5.2.2. Metabolizm

Okres półtrwania cyprofloksacyny we krwi wynosi 3 do 5 godzin. Około 20 do 40 % wiąże się z białkami osocza. Jest częściowo metabolizowana.

Biotransformacja chinolonów zachodzi w dwóch miejscach: zmiany występują w pozycji 7 pierścienia piperazynowego i w pozycji 3, w której dochodzi do powstania glukuronidu. Duże ilości cyprofloksacyny biorą udział w krążeniu wątrobowo-jelitowym, co znacznie wydłuża okres półtrwania.

5.2.3. Wydalanie

Cyprofloksacyna wydalana się z organizmu głównie z moczem. W ciągu 48 godzin z moczem wydalana się około 50 do 70 % dawki leku w postaci nie zmienionej oraz 10 % w postaci metabolitów. Z kałem wydalana się w tym czasie około 15 % dawki cyprofloksacyny. Klirens nerkowy cyprofloksacyny, który wynosi około 5 ml/s, przewyższa prawidłowe przesączanie kłębuszkowe. Prawdopodobnie z tego powodu znaczna część cyprofloksacyny czynnie przenika przez kanaliki nerkowe.

5.2.4. Zmiany dawkowania

Ponieważ cyprofloksacyna wydalana się głównie przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek należy odpowiednio dostosować dawki leku. W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 0,16 ml/s) całkowity klirens cyprofloksacyny zmniejsza się prawie o dwie trzecie. W ciężkiej niewydolności nerek średnie stężenia cyprofloksacyny w stanie stacjonarnym zwiększają się 2- do 3-krotnie. Maksymalne stężenia zwiększają się przy tym w znacznie mniejszym stopniu. Hemodializa praktycznie nie usuwa leku z organizmu (klirens dializacyjny wynosi 13-14 %), dlatego po zakończeniu hemodializy jego uzupełnianie nie jest potrzebne.

Ponieważ z żółcią wydalana się tylko około 1 % dawki cyprofloksacyny, a biotransformacji w wątrobie ulega maksymalnie 15 % leku, w przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby nie ma konieczności zmiany dawkowania.

W przypadku jednoczesnej niewydolności nerek i wątroby biologiczny okres półtrwania ulega wydłużeniu, z tego powodu należy zmniejszyć dawki leku.

Płeć pacjenta nie wpływa na farmakokinetyczne właściwości cyprofloksacyny.

U osób w podeszłym wieku stwierdzano pewne różnice właściwości farmakokinetycznych w porównaniu z populacją osób młodych, jednak poza przypadkami ciężkiego zaburzenia czynności nerek, nie ma konieczności zmniejszania dawek leku.

5.3. Dane przedkliniczne o bezpieczeństwie leku

Badania ostrej toksyczności wykazały, że toksyczność cyprofloksacyny jest mała. Długotrwałe podawanie leku zwierzętom laboratoryjnym wywołuje u nich uszkodzenia nerek i stawów. Cyprofloksacyna nie ma działania teratogennego i rakotwórczego. Wyniki rutynowych badań działania mutagennego były negatywne, z wyjątkiem wyników dwóch testów „*mouse lymphoma assay*” (test na komórkach białaczkowych u myszy) i „*unscheduled DNA synthesis*” (nieplanowana synteza DNA w komórkach), które były pozytywne. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że wyniki tych dwóch testów, wykonanych *in vitro*, są fałszywie dodatnie, dlatego konieczne będzie jeszcze ich potwierdzenie przy pomocy badań *in vivo*.

Obserwowano ponadto działanie chinolonów u młodych zwierząt, powodujące uszkodzenia chrząstki wzrostowej, u psów i małą Rhexus wystąpiła hipotensja po zastosowaniu cyprofloksacyny.

Po zastosowaniu chinolonów jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi u myszy wystąpiło działanie pobudzające czynność OUN.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACETYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze: mleczan sodowy, chlorek sodowy, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Preparatu Ciprinol nie należy mieszać z roztworami do wlewów lub iniekcjami, które są fizycznie lub chemicznie nietrwałe w zakresie pH od 3 do 4 (np. z roztworami penicyliny i heparyny). Jeśli konieczne jest jednoczesne podawanie pacjentowi któregoś z tych leków, preparat należy zawsze podawać oddzielnie.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek należy przechowywać w temperaturze do 25° C. Chronić od światła
Nie wolno dopuścić do zamarznięcia roztworu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca 50 ml roztworu do wlewu dożylnego (100 mg/50 ml), umieszczona w tekturowym pudełku.

1 fiolka zawierająca 100 ml roztworu do wlewu dożylnego (200 mg/100 ml) umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10222 , 10223

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA** 11.03.2006r

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

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobow Medycznych i Produktow Biobojczych

ZATWIERDZA

dn. 11.03.2006r.

PREZES

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
Wyrobow Medycznych i Produktow Biobojczych

prof. dr hab. med. Michał Prozyński