

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CUMINOL 250 mg comprimate filmate

CUMINOL 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Cuminol 250 mg*

Fiecare comprimat filmat conține ciprofloxacina 250 mg sub formă de clorhidrat de ciprofloxacina 291,50 mg.

*Cuminol 500 mg*

Fiecare comprimat filmat conține ciprofloxacina 500 mg sub formă de clorhidrat de ciprofloxacina 583 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

*Cuminol 250 mg*

Comprimat filmat

Comprimate filmate lucioase, de formă rotundă, biconvexe, cu aspect uniform, de culoare albă.

*Cuminol 500 mg*

Comprimat filmat

Comprimate filmate lucioase, oblongi, biconvexe, cu aspect uniform, de culoare albă, marcate cu linie de rupere pe una din fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Cuminol este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1). Înaintea inițierii terapiei, trebuie acordată o atenție deosebită informațiilor disponibile cu privire la rezistența la ciprofloxacina.

#### Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior, determinate de bacterii Gram-negative (vezi pct. 4.4):
  - exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice. În exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice, Cuminol trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
  - infecții bronhopulmonare la pacienții cu fibroză chistică sau bronșiectazie.
- Otită medie cronică purulentă.

- Exacerbarea acută a sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii Gram-negative. În exacerbarea acută a sinuzitei cronice, Cuminol trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
- Cistită acută necomplicată. În cistită acută necomplicată, Cuminol trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
- Pielonefrită acută.
- Infecții complicate la nivelul tractului urinar.
- Prostatită bacteriană.
- Uretrită gonococică și cervicită gonococică determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament.
- Orhiepидidimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.
- Boală inflamatorie pelvină, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*. În cazul infecțiilor tractului genital menționate anterior, când se suspectează sau se cunoaște că sunt determinate de *Neisseria gonorrhoeae*, este foarte important să se obțină informații locale despre prevalența rezistenței la ciprofloxacina și să se confirme susceptibilitatea prin teste microbiologice.
- Infecții ale tractului gastro-intestinal (inclusiv diareea călătorului).
- Infecții intra-abdominale.
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, determinate de bacterii Gram-negative.
- Infecții la nivelul oaselor și articulațiilor.
- Ciprofloxacina poate fi utilizată în abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană.
- Profilaxia infecțiilor bacteriene la pacienți cu neutropenie.
- Profilaxia infecțiilor invazive determinate de *Neisseria meningitidis*.
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).

#### Copii și adolescenți

- Infecții bronhopulmonare determinate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienți cu fibroză chistică.
- Infecții complicate la nivelul tractului urinar și pielonefrită acută.
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).

De asemenea, ciprofloxacina poate fi utilizată pentru tratamentul infecțiilor severe la copii și adolescenți, dacă este necesar.

Tratamentul trebuie inițiat numai de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și/sau infecțiilor severe la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Dozajul depinde de indicația clinică, severitatea și localizarea infecției, de sensibilitatea la ciprofloxacina a microorganismului(elor) etiologic(e), de funcția renală a pacientului și greutatea corporală la copii și adolescenți.

Durata tratamentului depinde de severitatea bolii și de evoluția clinică și bacteriologică.

Tratamentul infecțiilor determinate de anumite bacterii (de exemplu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sau *Staphylococci*) poate necesita doze mari de ciprofloxacina și administrarea concomitentă a altor medicamente antibacteriene adecvate.

Tratamentul unor infecții (de exemplu: boli inflamatorii pelvine, infecții intra-abdominale, infecții la pacienții neutropenici și infecții osteo-articulare) pot necesita administrarea concomitentă a altor medicamente antibacteriene, în funcție de germeii patogeni implicați.

### *Adulți*

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Infecții ale tractului respirator inferior		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Exacerbarea acută a sinuzitei cronice	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită medie cronică purulentă	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului urinar	Cistită acută necomplicată	250 mg de două ori pe zi până la 500 mg de două ori pe zi	3 zile
		La femeile în pre-menopauză poate fi utilizată o doză unică de 500 mg	
	Pielonefrită acută	500 mg de două ori pe zi	7 zile
	Infecții complicate la nivelul tractului urinar	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	cel puțin 10 zile; poate fi continuat mai mult de 21 zile în unele circumstanțe specifice (cum sunt abcesele)
	Prostatită bacteriană	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	2 săptămâni până la 4 săptămâni (în forma acută) sau până la 4 săptămâni maxim

Indicații	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
		6 săptămâni (în forma cronică)
Infecții ale tractului genital	Uretrită gonococică și cervicită gonococică	500 mg în doză unică 1 zi (doză unică)
	Orhiepididimită și boală inflamatorie pelvină	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi cel puțin 14 zile
Infecții ale tractului gastro-intestinal și infecții intra-abdominale	Diaree determinată de bacterii patogene incluzând <i>Shigella spp.</i> , cu excepția <i>Shigella dysenteriae</i> de tip I și tratamentul empiric în diareea călătorilor	500 mg de două ori pe zi 1 zi
	Diaree determinată de <i>Shigella dysenteriae</i> de tip I	500 mg de două ori pe zi 5 zile
	Diaree determinată de <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg de două ori pe zi 3 zile
	Febră tifoidă	500 mg de două ori pe zi 7 zile
	Infecții intra-abdominale datorate bacteriilor Gram-negative	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi 5 până la 14 zile
Infecții ale pielii și țesuturilor moi	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții osteo-articulare	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	maximum 3 luni
Tratamentul sau profilaxia infecțiilor bacteriene la pacienți cu neutropenie Ciprofloxacina trebuie administrată în asocieră cu un alt antibiotic/alte antibiotice conform recomandărilor oficiale	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei
Profilaxia infecțiilor invazive determinate de <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg în doză unică	1 zi (doză unică)
Antrax: profilaxia după expunerea pe cale inhalatorie și tratamentul curativ pentru persoanele apte să primească tratament pe cale orală, când este clinic recomandat. Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată.	500 mg de două ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului

## Copii și adolescenți

Indicații	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Fibroză chistică	20 mg/kg de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	10 până la 14 zile
Infecții complicate la nivelul tractului urinar și pielonefrită acută	10 mg/kg de două ori pe zi până la 20 mg/kg de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	10 până la 21 zile
Antrax: profilaxia după expunerea pe cale inhalatorie și tratamentul curativ pentru persoanele apte să primească tratament pe cale orală, când este clinic recomandat. Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată.	10 mg/kg de două ori pe zi până la 15 mg/kg de două ori pe zi cu un maxim de 500 mg per doză	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului
Alte infecții severe	20 mg/kg de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	În funcție de tipul infecțiilor

## Vârstnici

La pacienții vârstnici, doza administrată este în funcție de severitatea infecției și de clearance-ul creatininei.

## Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Dozele inițiale și de întreținere recomandate pacienților adulți cu insuficiență renală:

Clearance-ul creatininei [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Creatinina serică [μmol/l]	Doza orală [mg]
> 60	< 124	Vezi dozajul uzual.
30 - 60	124 - 168	250 - 500 mg la fiecare 12 ore
< 30	> 169	250 - 500 mg la fiecare 24 ore
Pacienți cu hemodializă	> 169	250 - 500 mg la fiecare 24 ore (după dializă)
Pacienți cu dializă peritoneală	> 169	250 - 500 mg la fiecare 24 ore

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Dozajul la copiii cu insuficiență renală și/sau hepatică nu a fost studiat.

## Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite nemestecate (deoarece nu au un gust plăcut), cu un lichid. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Dacă sunt administrate pe stomacul gol, substanța activă se absoarbe mai rapid. Comprimatele de ciprofloxacina nu trebuie administrate cu produse lactate (de exemplu, lapte, iaurt) sau cu sucuri de fructe cu supliment de minerale (de exemplu, suc de portocale cu supliment de calciu) (vezi pct. 4.5).

În cazuri severe sau dacă pacientul nu este capabil să înghită comprimate (de exemplu, pacienți cu nutriție enterală), se recomandă să se înceapă tratamentul prin administrarea intravenoasă de ciprofloxacina, până când tratamentul poate fi continuat pe cale orală.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte chinolone sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea ciprofloxacinei trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu ciprofloxacina trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

#### Reacții adverse grave la medicament, prelungite, invalidante și posibil ireversibile

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluorochinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea ciprofloxacinei trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

#### Infecții severe și infecții mixte cu microorganisme Gram-pozitive și anaerobe

Ciprofloxacina nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor severe și infecțiilor care ar putea fi datorate microorganismelor Gram-pozitive sau anaerobe. În cazul acestor infecții, ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate.

#### Infecții streptococice (inclusiv *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacina nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor streptococice, datorită eficacității scăzute.

#### Infecții ale tractului genital

Orhiepididimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi determinate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. Ciprofloxacina poate fi administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate, numai dacă prezența sușelor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la ciprofloxacina a fost exclusă. Dacă nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

#### Infecții intra-abdominale

Datele privind eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul infecțiilor intra-abdominale post-operatorii sunt limitate.

#### Diareea călătorului

Alegerea ciprofloxacinei trebuie să ia în considerare informațiile privind rezistența la ciprofloxacina a microorganismelor patogene din țările vizitate.

### Infecții musculo-scheletale

Ciprofloxacina trebuie utilizată în asociere cu alte antibiotice, în funcție de rezultatele microbiologice.

### Antrax prin inhalare

Utilizarea la om este bazată pe datele de sensibilitate *in vitro*, datele din studiile la animale și datele limitate obținute la om. Medicii curanți trebuie să se refere la recomandările internaționale și/sau naționale cu privire la tratamentul antraxului.

### Copii și adolescenți

Utilizarea ciprofloxacinei la copii și adolescenți trebuie să urmeze recomandările oficiale în vigoare. Tratamentul cu ciprofloxacina trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și/sau infecțiilor severe la copii și adolescenți.

S-a demonstrat că ciprofloxacina determină artropatii la nivelul articulațiilor mari, la animale imature. Într-un studiu randomizat dublu-orb, datele privind siguranța utilizării ciprofloxacinei la copii (ciprofloxacina: n = 335, vârsta medie = 6,3 ani; comparatori: n = 349, vârsta medie = 6,2 ani, limite de vârstă 1 - 17 ani) au arătat o incidență a artropatiei suspectată a fi legată de medicament (diferențiată pe baza semnelor și simptomelor clinice legate de articulație) până în ziua + 42, de 7,2% și 4,6%. Pe o perioadă de urmărire de 1 an, incidența artropatiei legată de medicament a fost 9,0% și respectiv 5,7%. Agravarea în timp a artropatiei suspectată a fi legată de medicament nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, între cele două grupuri. Tratamentul trebuie inițiat numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, datorită evenimentelor adverse posibile legate de articulații și/sau țesuturile înconjurătoare (vezi pct. 4.8).

### *Infecțiile bronhopulmonare din fibroza chistică*

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 - 17 ani. Experiența privind tratamentul copiilor cu vârsta între 1 și 5 ani este mult limitată.

### *Infecții complicate la nivelul tractului urinar și pielonefrită acută*

Tratamentul infecțiilor urinare cu ciprofloxacina trebuie luat în considerare atunci când nu pot fi utilizate alte tratamente și trebuie să se bazeze pe rezultatele microbiologice.

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 - 17 ani.

### *Alte infecții severe specifice*

Utilizarea ciprofloxacinei poate fi avută în vedere pentru alte infecții severe, în conformitate cu recomandările oficiale, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc, când alte tratamente nu pot fi utilizate sau după eșecul terapiei standard și când rezultatele microbiologice pot justifica utilizarea ciprofloxacinei.

Utilizarea ciprofloxacinei în infecții severe specifice, altele decât cele menționate mai sus, nu a fost evaluată în studii clinice, iar experiența clinică este limitată. Prin urmare, se recomandă prudență în tratamentul acestor pacienți cu astfel de infecții.

### Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea și reacțiile alergice, inclusiv reacțiile anafilactice/anafilactoide, pot apărea în cazul utilizării unei singure doze (vezi pct. 4.8) și pot pune viața în pericol. Dacă apar astfel de reacții, ciprofloxacina trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul medical adecvat.

### Tendinită și ruptură de tendon

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată.

La primul semn de tendinită (de exemplu, umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu ciprofloxacina trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele)

afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu, prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenie gravis (vezi pct. 4.8).

#### Fotosensibilitate

S-a demonstrat că ciprofloxacina determină reacții de fotosensibilitate. Pacienții tratați cu ciprofloxacina trebuie atenționați să evite expunerea directă atât la lumina puternică a soarelui, cât și la radiațiile UV, în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Sistemul nervos central

Chinolonele sunt cunoscute că pot declanșa crize convulsive sau pot scădea pragul convulsivant. Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii. Dacă apar convulsii, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8). După prima administrare a ciprofloxacinei pot apărea reacții psihice. În cazuri rare, depresia sau psihoza pot evolua către un comportament în care bolnavul își poate pune viața în pericol. În aceste cazuri, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă.

#### Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu chinolone și fluoroquinolone au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care determină parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune. Pacienții tratați cu ciprofloxacina trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile (vezi pct. 4.8).

#### Tulburări cardiace

Deoarece ciprofloxacina este asociată cu cazuri de alungire a intervalului QT (vezi pct. 4.8), tratamentul pacienților cu risc de aritmie de tipul torsada vârfurilor trebuie efectuat cu precauție.

#### Disecție și aneurisme de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluoroquinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluoroquinolone (vezi pct. 4.8).

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la pacienții cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui aneurism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace /incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos, sindrom Turner, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă) sau, în plus,
- aneurism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

De asemenea, riscul de disecție și aneurisme de aortă, precum și de ruptură, poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În caz de dureri abdominale, toracice sau dorsalgii apărute brusc, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un serviciu de urgență.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în caz de dispnee acută, palpitații cardiace nou apărute sau apariție a unui edem la nivelul abdomenului sau al extremităților inferioare.



### Oscilații ale glicemiei

Ca și în cazul tuturor chinolonelor, au fost raportate oscilații ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemie cât și hiperglicemie (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții cu diabet zaharat care urmează tratament concomitent cu un medicament hipoglicemiant oral (de exemplu, glibenclamid) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.

### Aparatul gastro-intestinal

Apariția diareei severe și persistente în timpul tratamentului sau după tratament (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), poate fi semnul unei colite asociată cu antibioticul (afecțiune care poate pune în pericol viața bolnavului și care poate avea evoluție letală), care necesită tratament imediat (vezi pct. 4.8). În aceste cazuri, tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

### Tulburări renale și ale căilor urinare

S-a raportat cristalurie asociată cu utilizarea ciprofloxacinei (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați cu ciprofloxacina trebuie să fie bine hidratați și trebuie evitată alcalinizarea în exces a urinii.

### Sistemul hepatobiliar

În timpul tratamentului cu ciprofloxacina au fost raportate cazuri de necroză hepatică și insuficiență hepatică cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror semne și simptome de afectare hepatică (cum sunt anorexie, icter, urini hiperchrome, prurit sau sensibilitate abdominală).

### Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază

La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, în timpul tratamentului cu ciprofloxacina au fost raportate reacții hemolitice. Ciprofloxacina trebuie evitată la acești pacienți dacă riscul depășește potențialul benefic. În acest caz, trebuie monitorizată eventuala apariție a hemolizei.

### Rezistență

Izolarea unor bacterii rezistente la ciprofloxacina, cu sau fără suprainfecție clinică aparentă, poate fi observată în timpul tratamentului cu ciprofloxacina. Este posibilă apariția unor tulpini bacteriene rezistente la ciprofloxacina, în special în caz de tratament de lungă durată, infecții nozocomiale și/sau infecții determinate de specii de *Staphylococcus* și *Pseudomonas*.

### Citocrom P450

Ciprofloxacina inhibă CYP1A2 și în consecință poate determina creșterea concentrației serice a medicamentelor administrate concomitent și metabolizate de această enzimă (de exemplu, teofilină, clozapină, olanzapină, ropinirol, tizanidină, duloxetină, agomelatină). Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină este contraindicată. Prin urmare, dacă aceste substanțe sunt utilizate concomitent cu ciprofloxacina, semnele clinice ale unui eventual supradozaj trebuie monitorizate atent și poate fi necesară determinarea concentrațiilor serice ale medicamentelor (în special ale teofilinei) (vezi pct. 4.5).

### Metotrexat

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de ciprofloxacina și metotrexat (vezi pct. 4.5).

### Interacțiuni cu teste de laborator

Activitatea *in vitro* a ciprofloxacinei față de *Mycobacterium tuberculosis* ar putea determina negativarea testelor bacteriologice la pacienții tratați cu ciprofloxacina.

### Tulburări de vedere

În cazul afectării vederii sau al apariției oricăror reacții la nivelul ochilor, trebuie imediat solicitat consultul unui medic oftalmolog.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

## Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacinei:

### *Formarea de complexe prin chelare*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina (cale orală) și medicamente care conțin cationi polivalenți, inclusiv suplimente minerale (de exemplu, calciu, magneziu, aluminiu, fier), chelatori polimerici ai fosfatului (de exemplu, sevelamer), sucralfat sau antiacide și medicamente puternic tamponate (de exemplu, comprimate de didanozină) care conțin magneziu, aluminiu sau calciu, scad absorbția ciprofloxacinei. Prin urmare, ciprofloxacina trebuie administrată fie cu 1 - 2 ore înainte, fie la cel puțin 4 ore după aceste medicamente. Această restricție nu este valabilă în cazul antiacidelor care aparțin grupei antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>.

### *Alimente și produse lactate*

Calciul din dietă ca parte a alimentației nu afectează semnificativ absorbția ciprofloxacinei. Cu toate acestea, trebuie evitată administrarea concomitentă de produse lactate sau băuturi cu supliment de minerale (de exemplu, lapte, iaurt, suc de portocale cu supliment de calciu) și ciprofloxacina, deoarece absorbția ciprofloxacinei poate fi redusă.

### *Probenecid*

Probenecidul interferează cu secreția renală a ciprofloxacinei. Administrarea concomitentă de probenecid și ciprofloxacina determină creșterea concentrațiilor serice ale ciprofloxacinei.

## Efectele ciprofloxacinei asupra altor medicamente:

### *Tizanidină*

Tizanidina nu trebuie administrată în asociere cu ciprofloxacina (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, s-a observat creșterea concentrației serice a tizanidinei (creșterea C<sub>max</sub> de 7 ori, cu limite: între 4 și 21 ori; creșterea ASC: de 10 ori, cu limite: între 6 și 24 ori) când aceasta a fost administrată concomitent cu ciprofloxacina. Creșterea concentrației serice a tizanidinei este asociată cu potențarea efectelor hipotensive și sedative.

### *Metotrexat*

Transportul tubular renal al metotrexatului poate fi inhibat prin administrarea concomitentă a ciprofloxacinei, ceea ce poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului și a riscului de reacții toxice asociate. Prin urmare, utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### *Teofilină*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și teofilină poate determina o creștere nedorită a concentrației serice a teofilinei. Aceasta poate duce la reacții adverse induse de teofilină, care, rareori, pot pune viața în pericol sau pot fi letale. În timpul utilizării concomitente, concentrația serică a teofilinei trebuie monitorizată și doza de teofilină trebuie redusă în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

### *Alți derivați xantinici*

S-au raportat creșteri ale concentrațiilor serice ale derivaților xantinici în cazul administrării concomitente de ciprofloxacina și cafeină sau pentoxifilină (oxpentifilină).

### *Fenitoină*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și fenitoină poate determina creșterea sau scăderea concentrațiilor serice ale fenitoinii; prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale fenitoinii.

### *Anticoagulante orale*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și warfarina poate amplifica efectele anticoagulante ale warfarinei. Creșterea activității anticoagulantelor orale a fost raportată la un număr mare de pacienți care au utilizat antibiotice, inclusiv fluorochinolone. Factorii de risc pot varia în funcție de starea infecțioasă, vârsta și starea generală a pacientului și este dificil să se evalueze dacă modificarea INR-ului (*international normalised ratio*/raportul internațional normalizat) este determinată de infecție sau de terapia antibiotică. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR-ului în timpul și după întreruperea administrării concomitente de ciprofloxacina și anticoagulante orale.

#### *Ropinirol*

Într-un studiu clinic s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de ropinirol și ciprofloxacina, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2, poate determina creșterea  $C_{max}$  și ASC ale ropinirolului cu 60% și respectiv 84%. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse legate de ropinirol și ajustarea adecvată a dozei de ropinirol în timpul și la scurt timp după întreruperea tratamentului cu ciprofloxacina (vezi pct. 4.4).

#### *Clozapină*

După administrarea concomitentă de ciprofloxacina 250 mg și clozapină, timp de 7 zile, concentrațiile serice ale clozapinei și N-desmetilclozapinei au crescut cu 29% și respectiv 31%. Se recomandă monitorizarea clinică și ajustarea adecvată a dozei de clozapină în timpul și după întreruperea administrării concomitente a ciprofloxacinei (vezi pct. 4.4).

#### *Agomelatină*

În studii clinice, s-a demonstrat că fluvoxamina, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP450 1A2, inhibă semnificativ metabolismul agomelatinei ducând la o creștere de 60 ori a expunerii la agomelatină. Deși nu sunt disponibile date clinice referitoare la o posibilă interacțiune cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP450 1A2, efecte similare pot fi așteptate după administrarea concomitentă (vezi secțiunea „Citocrom P450” la pct. 4.4).

#### *Zolpidem*

Coadministrarea ciprofloxacinei cu zolpidem poate crește nivelurile sanguine de zolpidem; utilizarea concomitentă nu este recomandată.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele disponibile privind administrarea ciprofloxacinei la gravide nu au indicat prezența malformațiilor sau toxicității fetale sau neonatale la ciprofloxacina. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. În perioada prenatală și la animalele tinere, după expunerea la chinolone, s-au observat efecte asupra cartilajelor imature. Prin urmare, leziunile produse de medicament asupra cartilajelor articulare ale organismului uman imatur sau ale fătului nu pot fi excluse (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea ciprofloxacinei în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Ciprofloxacina se excretă în laptele matern. Datorită riscului potențial de leziuni articulare, ciprofloxacina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Datorită efectelor sale neurologice, ciprofloxacina poate afecta timpul de reacție. Prin urmare, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

## **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse legate de medicament raportate cel mai frecvent sunt greață și diaree.

Reacțiile adverse legate de medicament raportate în studiile clinice și după punerea pe piață a Cuminol (tratament oral și secvențial), sunt enumerate mai jos pe clase de frecvență. Analiza frecvenței a luat în considerare datele după administrarea orală și intravenoasă a ciprofloxacinei.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvențe:</b> ≥ 1/100 și < 1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1 000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10 000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Infecții și infestări</b>		Suprainfecții micotice			
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Eozinofilie	Leucopenie Anemie Neutropenie Leucocitoză Trombocitopenie Trombocitemie	Anemie hemolitică Agranulocitoză Pancitopenie (cu risc letal) Aplazie medulară (cu risc letal)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții alergice Edem alergic/edem angioneurotic	Reacții anafilactice Șoc anafilactic (cu risc letal) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
<b>Tulburări endocrine</b>					Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Anorexie	Hiperglicemie		Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări psihice*</b>		Hiperactivitate / agitație psihomotorie	Confuzie și dezorientare Reacție de anxietate Vise anormale Depresie Halucinații	Reacții psihotice (vezi pct. 4.4)	Manie Hipomanie
<b>Tulburări ale sistemului nervos*</b>		Cefalee Amețeli Tulburări ale somnului Tulburări ale sensibilității gustative (disgeuzie)	Parestezie și disestezie Hipoestezie Tremor Convulsii (vezi pct. 4.4) Vertij	Migrenă Tulburări de coordonare Tulburări de mers Tulburări olfactive Hiperestezie Hipertensiune intracraniană	Neuropatie periferică (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări oculare*</b>			Tulburări vizuale	Tulburări ale percepției culorilor	

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvențe:</b> ≥ 1/100 și < 1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1 000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10 000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Tulburări acustice și vestibulare*</b>			Tinitus (zgomote în urechi) Pierderea auzului/Tulburări de auz		
<b>Tulburări cardiace**</b>			Tahicardie		Aritmie ventriculară Alungirea intervalului QT, torsada vârfurilor***
<b>Tulburări vasculare**</b>			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Dispnee (inclusiv stare astmatică)		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Dispepsie Flatulență	Diaree severă asociată cu antibioticul, inclusiv colită pseudomembran osoasă (potențial letală în cazuri foarte rare) (vezi pct. 4.4)	Pancreatită	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creșteri ale transaminazelor Creșteri ale bilirubinei	Insuficiență hepatică Icter colestatic Hepatită	Necroză hepatică (în cazuri foarte rare cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc letal) (vezi pct. 4.4)	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecii cutanate Prurit Urticarie	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Peteșii Eritem polimorf Eritem nodos Sindrom Stevens-Johnson (care poate avea risc letal) Necroliză epidermică toxică (care poate avea risc letal)	Reacție medicamentoasă cu eozinofilia și simptome sistemice (DRESS)

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvențe:</b> ≥ 1/100 și < 1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1 000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10 000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*</b>		Dureri musculo-scheletale (dureri la nivelul extremităților, dorsalgiei, dureri toracice) Artralgie	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și crampe	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendoane (în special a tendonului lui Ahile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor miasteniei gravis (vezi pct. 4.4)	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Disfuncție renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo-interstițială		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare *</b>		Astenie Febră	Edem Transpirații (hiperhidroză)		
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Valori anormale ale protrombinei Creșterea amilazei serice		

\* Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, afectare a memoriei, tulburări ale somnului și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asocieră cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

\*\* S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace /incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.4).

\*\*\* Aceste evenimente au fost raportate după punerea pe piață a medicamentului și au fost observate predominant la pacienții cu factori de risc suplimentari privind alungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Frecvența artropatiei, menționată mai sus, se referă la datele obținute din studiile efectuate la adulți. La copii, artropatia este raportată frecvent (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

##### Simptomatologie

S-a raportat că un supradozaj de 12 g duce la simptome ușoare de toxicitate. S-a raportat că un supradozaj de 16 g determină insuficiență renală acută.

Simptomele supradozajului constau în: amețeală, tremor, cefalee, fatigabilitate, crize convulsive, halucinații, confuzie, disconfort abdominal, insuficiență renală și hepatică, precum și cristalurie și hematurie. S-a raportat toxicitate renală reversibilă.

##### Abordare terapeutică

În afara măsurilor de urgență de rutină, se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv a pH-ului urinar, și acidificarea urinei dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați.

Prin hemodializă sau dializă peritoneală se elimină numai o cantitate mică de ciprofloxacina (<10%).

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, fluorochinolone, codul ATC: J01MA02.

##### Mecanism de acțiune

Fiind un medicament din grupa fluorochinolonei antibacteriene, acțiunea bactericidă a ciprofloxacinei este rezultatul inhibării atât a topoizomerazei de tip II (ADN-giraza), cât și a topoizomerazei IV, necesară pentru replicarea, transcripția, repararea și recombinarea ADN-ului bacterian.

##### Relația FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamic)

Eficacitatea depinde în principal de relația dintre concentrația serică maximă ( $C_{max}$ ) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a ciprofloxacinei pentru un microorganism patogen, respectiv de relația dintre aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) și CMI.

##### Mecanism de rezistență

Rezistența *in vitro* la ciprofloxacina se poate dezvolta prin mutații succesive la nivelul locului de legare al ADN-girazei cât și al topoizomerazei IV. Gradul rezistenței încrucișate între ciprofloxacina și alte fluorochinolone este variabil. Mutațiile unice pot să nu determine rezistență clinică, dar în general mutațiile multiple determină rezistență clinică la cele mai multe sau la toate substanțele active din clasa terapeutică.

Impermeabilitatea și/sau mecanismele de rezistență de tipul pompă de eflux ale substanței active pot avea un efect variabil asupra sensibilității la fluorochinolone, care depinde de proprietățile fizico-chimice ale diferitelor substanțe active din cadrul clasei de medicamente și de afinitatea sistemelor de transport pentru fiecare substanță activă. Toate mecanismele de rezistență *in vitro* sunt frecvent

observate în practica clinică. Mecanismele de rezistență care inactivează alte antibiotice, cum sunt barierele de permeabilitate (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot afecta sensibilitatea la ciprofloxacina.

S-a raportat o rezistență mediată plasmidic, codificată prin genele qnr.

### Spectrul activității antibacteriene

Concentrațiile țintă separă tulpinile sensibile de cele cu sensibilitate intermediară, iar acestea din urmă de tulpinile rezistente:

### Recomandări EUCAST

<b>Microorganism</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Rezistente</b>
<i>Enterobacterii</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> și <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Concentrații țintă nelegate de speciile microbiene*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.*- concentrațiile țintă pentru ciprofloxacina sunt legate de terapia cu doze mari.

\* Concentrațiile țintă nelegate de speciile microbiene au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuția CMI ale speciilor specifice. Ele trebuie utilizate numai la specii pentru care nu există concentrații țintă cu specific de specie, dar nu și la acele specii la care testarea sensibilității nu este recomandată.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru specii selecționate; este necesară posibilitatea accesului la informații locale cu privire la rezistență, în special când trebuie tratate infecții grave. Dacă este necesar, în cazul în care prevalența rezistenței la nivel local indică faptul că utilitatea medicamentului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții, se pot solicita recomandările unui expert.

Clasificarea speciilor relevante în funcție de sensibilitatea la ciprofloxacina (pentru speciile *Streptococcus* vezi pct. 4.4)

<b>SPECII FRECVENT SENSIBILE</b>
<u>Microorganism</u> aerobe Gram-pozitive
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganism</u> aerobe Gram-negative
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> *
<i>Shigella spp.</i> *
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>



<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Mobiluncus</i> <u>Alte microorganismele</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
---

<b>SPECII INCONSTANT SENSIBILE</b>
------------------------------------

<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> (2)
---

<u>Microorganismele aerobe Gram-negative</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+*</sup> <i>Campylobacter spp.</i> <sup>+*</sup> <i>Citrobacter freundii</i> <sup>*</sup> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <sup>*</sup> <i>Escherichia coli</i> <sup>*</sup> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>*</sup> <i>Morganella morganii</i> <sup>*</sup> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>*</sup> <i>Proteus mirabilis</i> <sup>*</sup> <i>Proteus vulgaris</i> <sup>*</sup> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>*</sup> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <sup>*</sup>
---

<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
--

<b>MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ</b>
---

<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
--

<u>Microorganismele aerobe Gram-negative</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
---

<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i>
--

<u>Alte microorganismele</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
---

\* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate  
+ Rata rezistenței ≥ 50% în una sau mai multe țări UE  
(\$): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită  
(1): S-au efectuat studii la animale la care s-au indus infecții experimentale prin inhalarea sporilor bacilului antraxului (*Bacillus anthracis*); aceste studii au arătat că tratamentul antibiotic început rapid după expunere previne apariția bolii, dacă tratamentul este efectuat până la scăderea numărului de spori din organism, sub doza de infectare. Utilizarea recomandată la om se bazează în principal pe sensibilitatea *in vitro* și pe datele experimentale la animale, precum și pe datele limitate la om. La adulți, o durată de tratament de două luni cu ciprofloxacina pe cale orală, în doză de 500 mg de două ori pe zi, este considerată eficientă în prevenirea infecțiilor cu

antrax la om. Medicul curant trebuie să consulte documentele de referință naționale și/sau internaționale cu privire la tratamentul antraxului.  
(2): Vezi pct. 4.4

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de 250 mg, 500 mg și 750 mg ciprofloxacina sub formă de comprimate, ciprofloxacina se absoarbe rapid și în cantități mari, în principal de la nivelul intestinului subțire, atingând concentrațiile serice maxime după 1 – 2 ore.

Dozele unice de 100 – 750 mg au determinat concentrații serice maxime ( $C_{max}$ ) dependente de doză, cuprinse între 0,56 și 3,7 mg/l. Concentrațiile serice cresc proporțional cu dozele, până la 1000 mg.

Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70 – 80%.

S-a demonstrat că după administrarea pe cale orală a unei doze de 500 mg la fiecare 12 ore, ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) este echivalentă cu cea obținută după administrarea unei perfuzii intravenoase a 400 mg ciprofloxacina, administrată timp de 60 minute, la fiecare 12 ore.

### Distribuție

Legarea ciprofloxacinei de proteine este scăzută (20 – 30%). Ciprofloxacina este prezentă în plasmă în cantități mari, sub formă neionizată și are un volum de distribuție mare la starea de echilibru, de 2 – 3 l/kg corp. Ciprofloxacina atinge concentrații mari în diferite țesuturi cum sunt plămâni (lichid epitelial, macrofage alveolare, țesut de biopsie), sinusurile și leziunile inflamatorii (lichid vezical indus de cantaridină) sau tractul urogenital (urină, prostată, endometru), unde se ating concentrații totale care depășesc concentrațiile plasmatice.

### Metabolizare

Patru metaboliți au fost detectați în concentrații mici, identificați astfel:

dezetilenciprofloxacina (M 1), sulfociprofloxacina (M 2), oxociprofloxacina (M 3) și formilciprofloxacina (M 4). Metaboliții prezintă o activitate antimicrobiană *in vitro* dar în măsură mai mică decât compusul parental.

Ciprofloxacina este cunoscută a fi un inhibitor moderat al izoenzimelor 1A2 ale CYP 450.

### Eliminare

Ciprofloxacina este eliminată în cantități mari sub formă nemodificată, atât pe cale renală cât și, în măsură mai mică, prin materii fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la subiecții cu funcție renală normală este de aproximativ 4-7 ore.

	Eliminarea ciprofloxacinei (% din doză)	
	Administrare orală	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliți (M <sub>1</sub> – M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

Clearance-ul renal este cuprins între 180 – 300 ml/kg și oră și clearance-ul general total este cuprins între 480 – 600 ml/kg și oră. Ciprofloxacina este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În caz de insuficiență renală severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciprofloxacinei este prelungit până la aproximativ 12 ore.

Clearance-ul non-renal al ciprofloxacinei se datorează în principal secreției trans-intestinale active, dar și metabolizării. 1% din doză se elimină pe cale biliară. Ciprofloxacina este prezentă în bilă în concentrații mari.

## Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice ale medicamentului la copii și adolescenți sunt limitate.

Într-un studiu efectuat la copii,  $C_{max}$  și ASC nu au fost dependente de vârstă (cu vârsta peste 1 an). S-a observat o creștere nesemnificativă a  $C_{max}$  și ASC după administrări repetate (10 mg/kg de trei ori pe zi).

La 10 copii cu sepsis sever, cu vârsta sub 1 an,  $C_{max}$  a fost de 6,1 mg/l (interval: 4,6 – 8,3 mg/l) după o perfuzie intravenoasă de 1 oră, cu doza de 10 mg/kg și de 7,2 mg/l (interval: 4,7 – 11,8 mg/l) pentru copii cu vârsta între 1 și 5 ani. Valorile ASC au fost de 17,4 mg\*h/l (interval: 11,8 – 32,0 mg\*h/l) și 16,5 mg\*h/l (interval: 11,0 – 23,8 mg\*h/l) la cele două grupe de vârstă.

Aceste valori se încadrează în intervalul raportat pentru adulți, la doze terapeutice. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la copii și adolescenți cu diferite infecții, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prevăzut la copii este de aproximativ 4 – 5 ore și biodisponibilitatea suspensiei orale variază de la 50 la 80%.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după o doză unică, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Similar altor chinolone, ciprofloxacina are efect fototoxic la animale, la niveluri de expunere relevante din punct de vedere clinic. Datele de fotomutagenitate/fotocarcinogenitate au demonstrat un ușor efect fotomutagen sau fotocarcinogen al ciprofloxacinei, în experimentele *in vitro* și la animale. Acest efect a fost comparabil cu cel al altor inhibitori ai girazei.

#### Tolerabilitate articulară:

Așa cum s-a raportat în cazul altor inhibitori ai girazei, ciprofloxacina determină leziuni la nivelul articulațiilor mari, la animalele imature. Gradul leziunilor cartilajului variază în funcție de vârstă, specii și doză; leziunea poate fi redusă prin punerea în repaus a articulației respective. Studiile la animalele mature (șobolan, câine) nu au evidențiat leziuni ale cartilajelor. Într-un studiu la câini tineri Beagle, ciprofloxacina a determinat modificări articulare severe la doze terapeutice după două săptămâni de tratament, efecte care au persistat 5 luni mai târziu.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Amidon de porumb,  
Celuloză microcristalină PH 101,  
Amidonglicolat de sodiu (tip A),  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
Stearat de magneziu.

#### Film:

Opadry OY-S-28842:  
Hipromeloză 2910 5 cP,  
Macrogol 4000,  
Dioxid de titan (E171).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Cuminol 250 mg*

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 200 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

*Cuminol 500 mg*

Cutie cu un blister din PVC/Al a 10 comprimate filmate.

Cutie cu 200 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.

Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, România

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

*Cuminol 250 mg:*

12750/2019/01-02-03

*Cuminol 500 mg:*

12751/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.