

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciprinol 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ciprofloxacină 500 mg sub formă de ciprofloxacină clorhidrat monohidrat 582 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate, albe, de formă ovală marcate cu un șant median pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ciprinol comprimate filmate 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 ciprofloxacină.

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

Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior, determinate de bacterii *Gram-negative* (vezi pct. 4.4):
 - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice;
 - În exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice, Ciprinol trebuie utilizat numai atunci când se consideră necorespunzător utilizarea altor agenți antibacterieni care sunt în mod obișnuit recomandați pentru tratamentul acestor infecții.
 - infecții bronho-pulmonare la pacienții cu fibroză chistică sau bronșiectazie;
 - pneumonie.
- Otită medie cronică purulentă.
- Exacerbarea sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii *Gram-negative*.

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 1 of 29
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

- Infecții ale tractului urinar.
 - Cistita acută necomplicată.
În cistita acută necomplicată, ciprofloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră neadecvată utilizarea altor agenți antibacterieni care sunt frecvent recomandați pentru tratamentul acestor infecții.
 - Pielonefrită acută.
 - Infecții complicate ale tractului urinar.
 - Prostatita bacteriană.
 - Infecții ale tractului genital
 - Uretrită gonococică și cervicită determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă.
 - Orhiepидidimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă.
 - Boală inflamatorie pelvină, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă.
 - Infecții ale tractului gastro-intestinal (inclusiv diareea călătorului).
 - Infecții intra-abdominale.
 - Infecții ale pielii și țesuturilor moi, determinate de bacterii Gram-negative.
 - Otită externă malignă.
 - Infecții ale oaselor și articulațiilor.
 - Profilaxia infecțiilor invazive determinate de *Neisseria meningitidis*.
 - Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).
- Ciprofloxacina poate fi folosită în tratamentul infecțiilor la pacienții neutropenici cu febră suspectată de a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Copii și adolescenți

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

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).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozajul depinde de indicația clinică, severitatea și localizarea infecției, de sensibilitatea la ciprofloxacină a microorganismului(elor) etiologice, 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

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 2 of 29
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

doze mari de ciprofloxacină și administrarea concomitentă a altor r 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 germenii patogeni implicați.

Adulți

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacină)
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 sinuzitei cronice	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacină)
	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
	Otită externă malignă	750 mg de două ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Infecții ale tractului urinar (vezi pct.4.4)	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	
	Cistită complicată Pielonefrită acută	500 mg de două ori pe zi	7 zile
	Pielonefrită complicată	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
	Prostatită bacteriană	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acută) până la 4 până la 6 săptămâni (cronică)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Indicații	Doza zilnică în mg		Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacină)
Infecții ale tractului genital	Uretrită gonococică și cervicită determinate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> susceptibilă	500mg în doză unică	1 zi (doză unică)
	Orhiepидidimită și boală inflamatorie pelvină determinate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> susceptibilă	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

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata total a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral iniția cu ciprofloxacină
Infecții ale tractului gastro- intestinal și infecții intra- abdominale	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 cauzate de bacterii <i>Gram-negative</i>		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale oaselor și articulațiilor		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	maximum 3 luni

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Tratamentul sau profilaxia infecțiilor la Pacienții neutropenici cu febră suspectată de a fi de natură infecțioasă. Ciprofloxacină trebuie administrată în asociere 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 ciprofloxacină)
Fibroza chistică	20 mg/kg de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	10 până la 14 zile
Infecții complicate ale 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

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

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

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

Clearance-ul creatininei [ml/min/1,73m ²]	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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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, 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 ciprofloxacină nu trebuie administrate cu produse lactate (de exemplu lapte, iaurt) sau cu sucuri

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 6 of 29
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

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 ciprofloxacină, până când tratamentul poate fi continuat pe cale orală.

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie luată oricând, dar nu mai târziu de 6 ore înainte de următoarea doză programată.

Dacă rămân mai puțin de 6 ore înainte de următoarea doză, doza omisă nu trebuie luată și tratamentul trebuie continuat așa cum este prescris cu următoarea doză programată. Nu trebuie luate doze duble pentru a compensa o doză omisă.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea ciprofloxacinii trebuie evitată la pacienții care au prezentat reacții adverse grave în trecut când se utilizează produse care conțin chinolonă sau fluorochinolonă (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu ciprofloxacină a acestor pacienți trebuie inițiat numai în absența altor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu / risc (vezi și pct 4.3).

Infecții severe și infecții mixte cu microorganisme Gram-pozitiv și anaerobe
Ciprofloxacină nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor severe și infecțiilor care ar putea fi datorate microorganismelor Gram-pozitiv sau anaerobe. În cazul acestor infecții, ciprofloxacină trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate.

Infecții streptococice (inclusiv Streptococcus pneumoniae)
Ciprofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor streptococice, datorită eficacității scăzute.

Infecții ale tractului genital

Uretrita gonococică, cervicita, orhiepидidimita și bolile pelvine inflamatorii pot fi cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* **isolates** rezistente la fluorochinolone. Prin urmare, ciprofloxacină trebuie administrată pentru tratamentul uretritei sau

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

cervicitei gonococice numai dacă se poate exclude *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la ciprofloxacină.

Pentru orhiepididimită și bolile pelvine inflamatorii, ciprofloxacină empirică trebuie luată în considerare numai în combinație cu un alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, cefalosporină), cu excepția cazului în care se poate exclude *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la ciprofloxacină.
Dacă nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

Infectii ale tractului urinar

Rezistența *Escherichia coli* la fluorochinolone - cel mai frecvent patogen implicat în infecții ale tractului urinar - variază în Uniunea Europeană. Este recomandat ca medicii de prescripție să ia în considerare prevalența locală a rezistenței *Escherichia coli* la fluorochinolone.

Doza *unică* de ciprofloxacină care poate fi utilizată în cistita necomplicată la femeile aflate în perioada premenopauzei este de așteptat să fie asociată cu o eficacitate mai scăzută decât tratamentul de lungă durată. Acest lucru este important de luat în considerare privind creșterea rezistenței *Escherichia coli* la chinolone.

Infecții intra-abdominale

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

Diareea călătorului

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

Infecții ale oaselor și articulațiilor

Ciprofloxacină 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 ciprofloxacină trebuie inițiat de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și/sau infecțiilor severe la copii și adolescenți.

S-a demonstrat că ciprofloxacină determină artropatii la nivelul articulațiilor mari, la animale imature. Într-un studiu randomizat dublu-orb, datele privind siguranța utilizării ciprofloxacinei la copii (ciprofloxacină: n=335, vârstă medie = 6,3 ani; comparatori: n=349, vârstă medie = 6,2 ani, limite de vârstă 1 – 17 ani)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

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 ale tractului urinar și pielonefrită

Tratamentul infecțiilor urinare cu ciprofloxacină 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/anafilactoidice, 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.

Reacții adverse grave prelungite la medicamente, cu dezabilități potențial ireversibile

Cazuri foarte rare de reacții adverse severe prelungite (care au continuat luni sau ani) cu dezabilități potențial ireversibile și, care au afectat diferite sisteme, uneori multiple, ale corpului (musculo-scheletic, nervos, psihiatric și a organelor de simț) au fost raportate la pacienții care au primit chinolone și fluoroquinolone indiferent de vârsta lor și factorii de risc preexistent. Ciprofloxacina trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale oricăror reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul curant pentru recomandări.

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Sistemul musculo-scheletic

În general, ciprofloxacină nu trebuie utilizată la pacienții cu antecedente de tendinopatie/afectarea tendoanelor legată de tratamentul cu chinolone. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, după izolarea microorganismului etiologic și evaluarea raportului risc/beneficiu, ciprofloxacină poate fi prescrisă la acești pacienți pentru tratamentul anumitor infecții severe, în special în cazul eșecului terapiei standard sau al rezistenței bacteriene, când rezultatele microbiologice pot justifica utilizarea ciprofloxacină.

Tendinită și ruptură de tendon

Tendinită și rupturi ale tendonului (în special, dar fără a se limita la tendonul lui Achilles), uneori bilaterale, pot apărea încă din primele 48 de ore de la începerea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, au fost raportate chiar și până la câteva luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8). Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, pacienții cu transplanturi de organe solide și cei tratați concomitent cu corticosteroizi. De aceea, administrarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată. La primul semn de tendinită (de exemplu, edem dureros, inflamație), tratamentul cu ciprofloxacină trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Membrul sau membrele

afectate trebuie tratate corespunzător (de exemplu, imobilizarea). Corticosteroizii nu trebuie utilizați dacă apar semne de tendinopatie.

Pacienți cu miastenia gravis ciprofloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis, deoarece simptomele pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Anevrism și disecție de aortă, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace

Studiile epidemiologice raportează un risc crescut de anevrism și disecție de aortă, în special la populația în vârstă, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de anevrisme și disecție 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. 4.8)

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de anevrism ori de boală congenitală de valvă cardiacă, sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic preexistent și/sau disecție aortică ori boală valvulară cardiacă, sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care predispun

- atât la anevrism și disecție de aortă, cât și la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a unei valve cardiace (de exemplu, afecțiuni ale țesutului conjunctiv precum sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Turner, boala Behcet, hipertensiunea arterială, artrita reumatoidă) sau, în plus,

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

- la anevrism și disecție de aortă (de exemplu afecțiuni vasculare precum arterita Takayasu sau arterita cu celule gigante, sau ateroscleroză diagnosticată, sau sindromul Sjögren) sau, în plus,
- la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetența unei valve cardiace (de exemplu endocardita infecțioasă).

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

În caz de durere bruscă abdominală, toracică sau dorsală, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat unui medic dintr-un departament medical de urgență.

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

Tulburări vizuale

Dacă apar tulburări de vedere sau alte efecte din partea ochilor, se va consulta de urgență un medic oftalmolog.

Fotosensibilitate

S-a demonstrat că ciprofloxacină determină reacții de fotosensibilitate.

Pacienții tratați cu ciprofloxacină trebuie atenționați să evite expunerea directă atât la lumina puternică a soarelui, cât și la radiațiile UV, în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Convulsii

Chinolonele sunt cunoscute că pot declanșa crize convulsive sau pot scădea pragul convulsiv. Au fost raportate cazuri de status epilepticus. Ciprofloxacină trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii.

Dacă apar convulsii, administrarea ciprofloxacină trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Neuropatie periferică

Au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorio-motorie care au condus la parestezii, hipoestezii, disestesezii sau slăbiciune la pacienții care au primit chinolone și fluorochinolone. Pacienții tratați cu ciprofloxacină trebuie sfătuiți să informeze medical înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptomele neuropatiei, cum ar fi dureri, arsuri, furnicături, amorțeală și / sau slăbiciune, pentru a preveni dezvoltarea unei stări potențial ireversibile (vezi pct. 4.8).

Reacții psihiatrice

Reacțiile psihiatrice pot apărea chiar și după prima administrare de ciprofloxacină. În cazuri rare, depresia sau psihoza pot evolua spre idei/gânduri suicidare care culminează cu tentativa de sinucidere sau sinuciderea completă. Dacă apar depresie, reacții psihotice, gânduri sau comportament legate de sinucidere, ciprofloxacină trebuie întreruptă.

Tulburări cardiace

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

La utilizarea fluorochinolonelor, incluzând ciprofloxacină, este necesară precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți de prelungire a intervalului QT, de exemplu:

- sindrom congenital de QT prelungit;
- utilizare concomitentă de medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu, antiaritmicele de clasă IA și III, antidepresivele triciclice, macrolidele, antipsihoticele);
- dezechilibru electrolitic necorectat (de exemplu, hipokaliemia, hipomagnezemia);
- boală cardiacă (de exemplu, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie).

Pacienții vârstnici (bărbați și femei) pot fi mai sensibili la medicamentele care prelungesc intervalul QTc. De aceea, este necesară precauție la utilizarea fluorochinolonelor, incluzând ciprofloxacină, la această grupă de populație (vezi pct. 4.2 Persoane vârstnice, pct. 4.5, pct. 4.8, pct. 4.9).

Disglycemia

Ca și în cazul tuturor chinolonelor, au fost raportate tulburări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemia cât și hiperglicemia (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții diabetici vârstnici care primesc tratament concomitent cu un agent hipoglicemiant oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

Sistemul 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 ciprofloxacină 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 ciprofloxacină trebuie să fie bine hidratați și trebuie evitată alcalinizarea în exces a urinei.

Insuficiență renală

Deoarece ciprofloxacină este excretată în cantitate mare sub formă nemodificată pe cale renală, este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, așa cum este descris la pct. 4.2, pentru evitarea creșterii incidenței reacțiilor adverse datorită acumulării ciprofloxacinei.

Sistemul hepatobiliar

În timpul tratamentului cu ciprofloxacină 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

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

hepatică (cum sunt anorexie, icter, urini hiperchrome, prurit sau sensibilitate abdominală).

Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

La pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, în timpul tratamentului cu ciprofloxacină au fost raportate reacții hemolitice. Ciprofloxacină trebuie evitată la acești pacienți dacă riscul depășește potențialul beneficiu. În acest caz, trebuie monitorizată eventuala apariție a hemolizei.

Rezistență

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

Citocrom P450

Ciprofloxacină 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). Prin urmare, dacă aceste substanțe sunt utilizate concomitent cu ciprofloxacină, semnele clinice ale unui eventual supradozaj trebuie monitorizate atent și poate fi necesară determinarea concentrațiilor serice ale medicamentelor (în special a teofilinei) (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și tizanidină este contraindicată.

Metotrexat

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

Interacțiuni cu teste de laborator

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Commented [BV1]: adjusted as in 750 mg

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacină

Medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT

Ciprofloxacină, similar altor fluorochinolone, trebuie utilizată cu precauție la pacienții care fac tratament cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (de exemplu, antiaritmicele de clasă IA și clasă III, antidepresivele triciclice, macrolidele, antipsihoticele) (vezi pct. 4.4).

Formarea de complexe prin chelare

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 13 of 29
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină (cale orală) și medicamente care conțin cationi polivalenți, inclusiv suplimente minerale (de exemplu calciu, magneziu, aluminiu, fer), 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 ciprofloxacină. Prin urmare, ciprofloxacină 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 H2.

Alimente și produse lactate

Calciul din dietă ca parte a alimentației nu afectează semnificativ absorbția ciprofloxacină. 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 ciprofloxacină, deoarece absorbția ciprofloxacină poate fi redusă.

Probenecid

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

Metoclopramidă

Metoclopramida accelerează absorbția ciprofloxacină (administrată oral), rezultând un timp mai scurt necesar atingerii concentrațiilor plasmatice maxime. Nu s-a observat niciun efect asupra biodisponibilității ciprofloxacină.

Omeprazol

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și omeprazol determină o reducere ușoară a C_{max} și ASC pentru ciprofloxacină.

Efectele ale ciprofloxacină asupra altor medicamente

Tizanidină

Tizanidina nu trebuie administrată în asociere cu ciprofloxacină (vezi pct. 4.3). Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, s-a observat creșterea concentrației serice a tizanidinei (creșterea C_{max} 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 ciprofloxacină. 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 ciprofloxacină, 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

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină 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 xantini în cazul administrării concomitente de ciprofloxacină și cafeină sau pentoxifilină (oxpentifilină).

Fenitoină

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

Ciclosporină

La administrarea concomitentă de ciprofloxacină și ciclosporină a fost observată o creștere tranzitorie a creatininemiei. De aceea, la acești pacienți este necesar controlul frecvent, bisăptămânal, al valorilor creatininemiei.

Antagoniști ai vitaminei K

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și un antagonist al vitaminei K poate amplifica efectele anticoagulante ale acestuia. 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 imediat după asocierea ciprofloxacinii cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină, acenocoumarol, fenprocumonă sau fluindionă).

Duloxetină

În studiile clinice s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de duloxetină și un inhibitor puternic al izoenzimei CYP450 1A2, cum este fluvoxamina, poate determina creșterea valorilor ASC și C_{max} pentru duloxetină. Cu toate că nu există date referitoare la o posibilă interacțiune cu ciprofloxacină, în cazul administrării concomitente se pot aștepta efecte similare (vezi pct. 4.4).

Ropinirol

Într-un studiu clinic s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de ropinirol și ciprofloxacină, 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 ciprofloxacină (vezi pct. 4.4).

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Lidocaină

La voluntarii sănătoși s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de lidocaină și ciprofloxacină, care este un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2, scade clearance- ul lidocainei administrată intravenos cu 22%. Cu toate că tratamentul cu lidocaină a fost bine tolerat, poate apare o posibilă interacțiune cu ciprofloxacina, asociată cu reacții adverse, în cazul administrării concomitente.

Clozapină

După administrarea concomitentă de ciprofloxacină 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).

Sildenafil

C_{max} și ASC pentru sildenafil au fost crescute de aproximativ două ori la voluntarii sănătoși după administrarea unei doze orale de 50 mg sildenafil, concomitent cu 500 mg ciprofloxacină. De aceea, luând în considerare riscurile și beneficiile, este necesară precauție la administrarea concomitentă de ciprofloxacină și sildenafil.

Agomelatină

În studiile 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 pentru o posibilă interacțiune cu ciprofloxacină, un inhibitor moderat al CYP450 1A2, efecte similare pot fi anticipate în urma administrării concomitente (vezi "Citocromul P450" în pct. 4.4).

Zolpidem

Administrarea concomitentă cu ciprofloxacină poate crește concentrațiile sanguine de zolpidem, de aceea 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 ciprofloxacină. 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.

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 16 of 29
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Alăptarea

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

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

Datorită efectelor sale neurologice, ciprofloxacină poate afecta timpul de reacție. Prin urmare, capacitatea de a conduce vehicule sau 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 Ciprinol (tratament oral, intravenos și secvențial), sunt enumerate mai jos pe clase de frecvență. Analiza frecvenței a luat în considerare datele după administrarea orală și intravenoasă a ciprofloxacinăi.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvențe: ≥1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente: ≥ 1/1 000 și < 1/100	Rare: ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	Foarte rare: < 1/10 000	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	-	Suprainfecții micotice		-	-
Tulburări hematologice și limfatice	-	Eozinofilie	Leucopenie Anemie Neutropenie Leucocitoză Trombocitopenie Trombocitemie	Anemie hemolitică Agranulocitoză Pancitopenie (cu risc letal) Aplazie medulară (cu risc letal)	-

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Tulburări ale sistemului imunitar	-	-	Reacții alergice Edem alergic/edem angioneurotic	Reacții anafilactice Șoc anafilactic (cu risc letal) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	-
Tulburări endocrine	-	-	-	-	Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție	-	Scăderea apetitului	Hiperglicemie, Hipoglicemia (vezi pct. 4.4)	-	- Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice*	-	Hiperactivitate/ agitație psihomotorie	Confuzie și dezorientare Reacție de anxietate Vise anormale Depresie (care poate culmina potențial cu ideatie/gânduri suicidale, tentative de suicid sau suicid) (vezi pct. 4.4), Halucinații	Reacții psihotice (care pot culmina potențial cu ideatie/gânduri suicidale, tentative de suicid sau suicid) (vezi pct. 4.4)	Manie, inclusiv hipomanie
Tulburări ale sistemului nervos*	-	Cefalee Amețeli Tulburări ale somnului Tulburări ale sensibilității gustative (disgeuzie)	Parestezie și disestezie Hipoestezie Tremor Convulsii (inclusiv status epilepticus, vezi pct. 4.4) Vertij	Migrenă Tulburări de coordonare Tulburări de mișcări Tulburări olfactive Hiperestezie Hipertensiune intracraniană și pseudotumor cerebri	Neuropatie periferică polineuropatie (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare*	-	-	Tulburări vizuale	Tulburări ale percepției culorilor	-

Commented [BV2]: adjusted as in 750mg

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Tulburări acustice și vestibulare*	-	-	Tinitus (zgomote în urechi) Pierdere auzului/ Tulburări de auz	-	-
Tulburări cardiace**	-	-	Tahicardie	-	Aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (raportată predominant la pacienții cu factori de risc de prelungire a QT), prelungirea intervalului QT evidențiată ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare	-	-	Vasodilație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	-	Dispnee (inclusiv stare astmatică)	-	-
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Dispepsie Flatulență	Colita asociată antibioticelor (foarte rar - cu posibil final letal) (vezi pct.4.4)	Pancreatită	-
Tulburări hepatobiliare	-	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)	-

Commented [BV3]: adjusted as in 750mg

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	-	Erupții 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	Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*	-	Dureri musculo-scheletale (dureri la nivelul extremităților, dorsalgii, dureri toracice) Artralgie	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și crampe	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendoane (în special a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor miasteniei gravis (vezi pct. 4.4)	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	-	Disfuncție renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo-interstițială	-	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare *	-	Astenie Febră	Edem Transpirații (hiperhidroză)	-	-
Investigații diagnostice	-	Creșterea fosfatazei alcaline serice	Creșterea amilazei serice	-	INR(Raportul Internațional Normalizat) crescut (la pacienții tratați cu antagoniști de vitamină K)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

**Cazuri foarte rare de reacții adverse grave prelungite (până la luni sau ani), cu dezabilitate, eventual ireversibilă, care afectează mai multe, uneori multiple clase de sisteme de organe și de simț (inclusiv reacții cum ar fi tendinită, ruptura tendon, artralgie, dureri la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie, depresie, oboseală, tulburări de memorie, tulburări de somn și afectarea auzului, vederii, gustului și mirosului) au fost raportate la utilizarea chinolonilor și fluorochinolonilor, în unele cazuri, indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4*

***S-au raportat cazuri de anevrism și disecție 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).*

Copii și adolescenți

Frecvența artropatiei ((artralgie, artrită), 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. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

Simptome

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.

Tratament

În afara măsurilor de urgență de rutină, cum este lavajul gastric, urmat de administrarea de cărbune activat, 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. Teoretic, antiacidele cu calciu sau magneziu pot reduce absorbția ciprofloxacinii în caz de supradozaj.

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

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 21 of 29
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

În cazul supradozajului, trebuie efectuat tratament simptomatic. Datorită posibilității prelungirii intervalului QT, este necesară monitorizarea ECG.

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 ciprofloxacină este rezultatul inhibării atât a topoizomerazei de tip II (ADN-giraza), cât și a topoizomerazei IV, necesară pentru replicarea, transcripția, repararea și recombinația ADN-ului bacterian.

Relația FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie)

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

Mecanism de rezistență:

Rezistența in vitro la ciprofloxacină se poate dezvolta prin mutații succesive la nivelul locului de legare al and-girazei cât și al topoizomerazei IV. Gradul rezistenței încrucișate între ciprofloxacină 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 ciprofloxacină.

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

Microorganisme	Sensibile	Rezistente
PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 22 of 29

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

<i>Enterobacterii</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella spp.</i>	$S \leq 0.06 \text{ mg/l}$	$R > 0.06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0.125 \text{ mg/l}$	$R > 0.125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Concentrații țintă nelegate de speciile microbiene*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1 *Staphylococcus spp.*- concentrațiile țintă pentru ciprofloxacină 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 ciprofloxacină (pentru speciile *Streptococcus* vezi pct. 4.4)

SPECII FRECVENT SENSIBILE

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv

Bacillus anthracis (1)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Microorganisme aerobe Gram-negativ

Aeromonas spp.
Brucella spp.
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae*

Legionella spp.

Moraxella catarrhalis*

Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp.*
Shigella spp.*
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Microorganisme anaerobe

Mobiluncus
Alte microorganisme *Chlamydia*
trachomatis (\$) *Chlamydia*
pneumoniae (\$) *Mycoplasma*
hominis (\$) *Mycoplasma*
pneumoniae (\$)

SPECII INCONSTANT SENSIBILE

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp. (2)

Microorganisme aerobe Gram-negativ

Acinetobacter baumannii⁺
Burkholderia cepacia⁺*
Campylobacter spp.⁺*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis** *Proteus*
*vulgaris** *Providencia* spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Microorganisme anaerobe

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus</i> <i>faecium</i> <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i>
Microorganisme aerobe Gram-negativ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganisme anaerobe <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i>
Alte microorganisme <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 (S) 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 (<i>Bacillus anthracis</i>); 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 <i>in vitro</i> și pe datele experimentale la animale, precum și pe datele limitate la om. La adulți, o durată de tratament de două luni cu ciprofloxacină 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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de 250 mg, 500 mg și 750 mg ciprofloxacină sub formă de comprimate, ciprofloxacină 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 1000mg.

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 ciprofloxacină, administrată timp de 60 minute, la fiecare 12 ore.

Distribuție

Legarea ciprofloxacină de proteine este scăzută (20 - 30%). Ciprofloxacină 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. Ciprofloxacină atinge concentrații mari în diferite țesuturi cum sunt plămânii (lichid epitelial, macrofage alveolare, țesut de biopsie), sinusurile și leziunile inflamatorii (lichid

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

vezical indus de cantaridină) sau tractul urogenital (urină, prostată, endometru), unde se ating concentrații totale care depășesc concentrațiile plasmatiche.

Metabolizare

Patru metaboliți au fost detectați în concentrații mici, identificați astfel: dezetilenciprofloxacină (M 1), sulfociprofloxacină (M 2), oxociprofloxacină (M 3) și formilciprofloxacină (M 4). Metaboliții prezintă o activitate antimicrobiană *in vitro* dar în măsură mai mică decât compusul parental.

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

Eliminare

Ciprofloxacină 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 ciprofloxacinăi (% din doză)			
		Administrare orală	
Urină		Materii fecale	
Ciprofloxacină	44,7	25,0	
Metaboliți (M1 - M4)	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. Ciprofloxacină este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În caz de insuficiență renală severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciprofloxacinăi este prelungit până la aproximativ 12 ore.

Clearance-ul non-renal al ciprofloxacinăi se datorează în principal secreției trans- intestinale active, dar și metabolizării. 1% din doză se elimină pe cale biliară.

Ciprofloxacină 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

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 26 of 29
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

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 nici un 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, ciprofloxacină 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 ciprofloxacină, 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, ciprofloxacină 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, ciprofloxacină 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:

Povidonă
Amidonglicolat de
sodiu (tip A)
Celuloză
microcristalină
Dioxid de siliciu
coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Talc
Dioxid de titan (E171)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 27 of 29
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26768

9. DATA AUTORIZĂRI

12.03.2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul
Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM)
<http://nomenclator.amdm.gov.md/>

PL_Text045055_1	09.01.2023 - Updated: 09.01.2023	Page 28 of 29
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	MD-Republic of Moldova