

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciprinol 100 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (1 fiolă) conține 100 mg ciprofloxacină sub formă de lactat de ciprofloxacină. Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 10 mg ciprofloxacină sub formă de lactat de ciprofloxacină.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu (0,0005 mmol/ml sau 0,0115 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă, de culoare galben-verzuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ciprinol este indicat pentru tratamentul infecțiilor enumerate mai jos (a se vedea pct. 4.4 și 4.5). Înainte de inițierea terapiei, trebuie acordată atenție deosebită informațiilor disponibile privind rezistența la ciprofloxacină.

Trebuie luat în considerare ghidul oficial privind utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

Adulți:

- Infecții ale tractului respirator inferior cauzate de bacterii gram-negative:
 - exacerbaria bolii pulmonare obstructive cronice
 - În exacerbaria bolii pulmonare obstructive cronice, ciprofloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor agenți antibacterieni care sunt frecvent recomandați pentru tratamentul acestor infecții.
- infecții bronhopulmonare în fibroza chistică sau în bronșiectazii;
- pneumonie.
- Otită medie cronică supurativă.
- Acutizarea sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii gram-negative.
- Infecții ale tractului urinar:
 - pielonefrită acută
 - infecții complicate ale tractului urinar
 - prostatita bacteriană
- Infecții ale tractului genital:
 - uretrite și cervicite gonococice determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament;

- epididimo-orchite, incluzând cazurile determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament;
- boala inflamatorie pelvină, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae* susceptibilă la tratament.
- Infecții ale tractului gastrointestinal (de exemplu „diareea călătorului”).
- Infecții intra-abdominale.
- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi determinate de bacterii gram-negative.
- Otită externă malignă.
- Infecții ale oaselor și articulațiilor.
- Antrax prin inhalare (profilaxie post-expunere și tratament 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 bronhopulmonare determinate de *Pseudomonas aeruginosa* la pacienții cu fibroză chistică.
- Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită acută.
- Antrax prin inhalare (profilaxie post-expunere și tratament curativ).

De asemenea, ciprofloxacina poate fi utilizată pentru tratamentul infecțiilor severe la copii și adolescenți, când se consideră necesar.

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic 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

Dozele sunt determinate de tipul, severitatea și locul infecției, sensibilitatea la ciprofloxacina a microorganismului(elor) etiologice, funcția renală a pacientului și, la copii și adolescenți, greutatea corporală.

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

După inițierea tratamentului intravenos acesta poate fi schimbat cu forme cu administrare orală sub formă de comprimate, dacă este indicat din punct de vedere clinic și în funcție de decizia medicului. Tratamentul intravenos trebuie urmat de administrarea pe cale orală a medicamentului cât mai curând posibil.

În cazuri severe sau dacă pacientul nu este capabil să ia comprimate (de exemplu, pacienți cu nutriție enterală), se recomandă administrarea de ciprofloxacina pe cale intravenoasă până când este posibilă trecerea la administrarea pe cale orală.

Tratamentul infecțiilor determinate de anumite bacterii (de ex *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* sau *Staphylococcus spp.*) poate necesita doze mai mari de ciprofloxacina și asocierea cu alte medicamente antibacteriene corespunzătoare.

Tratamentul unor infecții (boala inflamatorie pelvină, infecții intra-abdominale, infecții la pacienți neutropenici și infecții ale oaselor și articulațiilor), pot necesita asocierea altor medicamente antibacteriene corespunzătoare, în funcție de germenii patogeni implicați.

Adulți:

Indicații terapeutice		Doza zilnică, mg	Durata totală a tratamentului (incluzând trecerea la terapia pe cale orală cât mai curând posibil)
Infecții ale tractului respirator inferior		400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Acutizarea sinuzitei cronice	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită medie supurativă cronică	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită externă malignă	400 mg de 3 ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Infecții ale tractului urinar (vezi pct.4.4)	Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrite acute	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 21 zile, putând fi continuat pentru mai mult de 21 zile în anumite circumstanțe (abcese)
	Prostatită bacteriană	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acute)
Infecții ale tractului genital	Epididimo-orhită și boala inflamatorie pelvină inclusiv cazuri determinate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> susceptibilă.	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	cel puțin 14 zile
Infecții ale tractului gastrointestinal și infecții intraabdominale	Diaree determinată de germeni patogeni incluzând alte specii de <i>Shigella</i> decât <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 și tratamentul empiric al formelor severe a „diareei călătorilor”	400 mg de 2 ori pe zi	1 zi
	Diaree determinată de <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	400 mg de 2 ori pe zi	5 zile
	Diaree determinată de <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg de 2 ori pe zi	3 zile
	Febră tifoidă	400 mg de 2 ori pe zi	7 zile
	Infecții intraabdominale cu bacterii <i>Gram-negative</i>	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	5 până la 14 zile
Infecții ale pielii și țesuturilor moi determinate de bacterii <i>Gram-negative</i>		400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale oaselor și articulațiilor		400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	maximum 3 luni

Pacienți cu neutropenie cu febră suspectată de a fi de natură infecțioasă. Ciprofloxacina trebuie asociată cu antibioticele corespunzătoare în concordanță cu ghidurile oficiale	400 mg de 2 ori pe zi până la 400 mg de 3 ori pe zi	Terapia trebuie continuată pe întreaga perioadă de neutropenie
Tratament profilactic post-expunere și curativ în caz de antrax prin inhalare la persoanele care necesită tratament parenteral. Administrarea medicamentului trebuie să înceapă cât mai curând posibil după suspectarea sau confirmarea expunerii.	400 mg de 2 ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la <i>Bacillus anthracis</i> .

Copii și adolescenți:

Indicații terapeutice	Doza zilnică, mg	Durata totală a tratamentului (incluzând trecerea la terapia pe cale orală cât mai curând posibil)
Infecții bronho-pulmonare în fibroză chistică	10 mg/kg, de 3 ori pe zi, cu un maximum de 400 mg pe doză	10 până la 14 zile
Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrite acute	6 mg/kg, de 3 ori pe zi până la 10 mg/kg, de 3 ori pe zi, cu un maximum de 400 mg pe doză	10 până la 21 zile
Tratament profilactic post-expunere și curativ în caz de antrax prin inhalare la persoanele care necesită tratament parenteral. Administrarea medicamentului trebuie să înceapă cât mai curând posibil după suspectarea sau confirmarea expunerii.	10 mg/kg, de 2 ori pe zi până la 15 mg/kg, de 2 ori pe zi, cu un maximum de 400 mg pe doză	60 zile de la confirmarea expunerii la <i>Bacillus anthracis</i>
Alte infecții severe	10 mg/kg, de 3 ori pe zi, cu un maximum de 400 mg pe doză	În funcție de tipul infecției

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie să administreze o doză selectată în funcție de severitatea infecției și clearance-ul creatininei pacientului.

Insuficiență renală și hepatică

Dozele recomandate pentru inițierea și menținerea tratamentului la pacienții cu insuficiență renală:

Clearance –ul creatininei [ml/min/1,73 m²]	Creatinină serică [mcmol/l]	Doză intravenoasă [mg]
>60	<124	Vezi doza uzuală
30-60	124-168	200-400 mg la fiecare 12 ore
<30	>169	200-400 mg la fiecare 24 ore
Pacienți supuși hemodializei	>169	200-400 mg la fiecare 24 ore (după dializă)

Pacienți supuși dializei peritoneale	>169	200-400 mg la fiecare 24 ore
--------------------------------------	------	------------------------------

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor.

Dozele pentru copii cu insuficiență renală și/sau hepatică nu au fost studiate.

Mod de administrare

Ciprinol trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Soluția nu trebuie administrată dacă nu este limpede.

Ciprinol trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă. Pentru copii durata perfuziei este 60 minute. La pacienții adulți timpul de perfuzare este de 60 minute pentru doza 400 mg/200 ml și 30 minute pentru doza 200 mg/100 ml. Administrarea Ciprinol prin perfuzie lentă, într-o venă de calibru mare reduce la minim disconfortul pacientului și riscul iritației venei.

Soluția perfuzabilă poate fi administrată fie ca atare, fie după amestecarea cu alte soluții perfuzabile compatibile (vezi pct. 6.2).

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea ciprofloxacină trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluoroquinolone (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 mixte cu germeni patogeni gram-pozitivi și anaerobi

Ciprofloxacină administrată ca monoterapie nu este potrivită pentru tratamentul infecțiilor severe și infecțiilor care pot fi determinate de microorganisme gram-pozitive sau de germeni patogeni anaerobi. În astfel de infecții ciprofloxacină trebuie asociată cu alte medicamente antibacteriene corespunzătoare.

Infecții streptococice (inclusiv cu *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor cu streptococi, datorită eficacității inadecvate.

Infecții ale tractului genital

Epididimo-orchita și boala inflamatorie pelvină pot fi determinate de *Neisseria gonorrhoeae* isolates rezistentă la fluoroquinolone. În epididimo-orchită și boala inflamatorie pelvină ciprofloxacină în mod empiric trebuie luată în considerare în asociere cu alte antibacteriene adecvate numai dacă nu poate fi exclusă existența tulpinilor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la ciprofloxacină. Dacă ameliorarea clinică nu se obține după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

Infecții ale tractului urinar

Rezistența la fluoroquinolone a tulpinilor de *Escherichia coli* - cel mai frecvent patogen implicat în infecțiile tractului urinar - variază în cadrul Uniunii Europene. Medicii care prescriu tratamentul sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența locală a rezistenței *Escherichia coli* la fluoroquinolone.

Infecții intra-abdominale

Sunt disponibile date limitate privind eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul infecțiilor intra-abdominale postoperatorii.

„Diareea călătorilor”

La selectarea tratamentului cu ciprofloxacina trebuie avute în vedere informațiile privind rezistența la ciprofloxacina a germenilor relevanți din țările vizitate.

Infecții ale oaselor și articulațiilor

Ciprofloxacina trebuie utilizată asociat cu alte medicamente antimicrobiene, în funcție de rezultatele examenelor microbiologice.

Antrax prin inhalare

Utilizarea la om se bazează pe datele privind sensibilitatea *in vitro* și datele experimentale la animale împreună cu datele limitate de la om. Medicul curant trebuie să se refere la documentele de consens național și/sau internațional privind tratamentul infecției cu antrax.

Copii și adolescenți

Utilizarea ciprofloxacinei la copii și adolescenți trebuie să respecte ghidurile oficiale disponibile. Tratamentul cu ciprofloxacina trebuie inițiat numai de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice și/sau infecțiilor severe la copii și adolescenți.

S-a stabilit că ciprofloxacina determină la animalele imature artropatii cu afectarea zonei articulare care suportă greutatea. Datele de siguranță dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, cu privire la utilizarea ciprofloxacinei la copii (ciprofloxacina: n = 335, vârstă medie = 6,3 ani; grupul de control: n = 349, vârstă medie = 6,2 ani; intervalul de vârstă = 1 până la 17 ani) a relevat o incidență a artropatiei suspectate de a fi terminate de medicament (diferențiată de semnele și simptomele clinice legate de articulații) către ziua 42 de 7,2% și 4,6%. Respectiv, incidența artropatiei determinate de medicament peste 1 an de urmărire a fost de 9,0% și 5,7%. Creșterea incidenței cazurilor de artropatie suspectate de a fi asociată utilizării medicamentului pe parcursul timpului nu a fost semnificativă statistic între grupuri. Tratamentul la copii și adolescenți trebuie inițiat numai după evaluarea cu atenție a raportului risc/beneficiu terapeutic, datorită posibilelor evenimente adverse în relație cu articulațiile și/sau țesuturile din vecinătate (vezi pct. 4.8).

Infecții bronho-pulmonare în fibroza chistică

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârsta 5-17 ani. Experiența disponibilă privind tratamentul la copii cu vârsta între 1 și 5 ani este mai limitată.

Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrite

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

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

Alte infecții specifice severe

Alte infecții severe specifice în concordanță cu ghidurile oficiale, sau după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc când nu pot fi utilizate alte tratamente, sau după insuccesul terapiei convenționale și când examenul microbiologic poate justifica utilizarea ciprofloxacinei.

Utilizarea ciprofloxacinei în anumite infecții severe, altele decât cele menționate mai sus, nu a fost evaluată în studii clinice și experiența clinică este limitată. În consecință, se recomandă precauție când sunt tratați pacienți cu aceste infecții.

Hipersensibilitate

Pot să apară hipersensibilitate și reacții alergice, incluzând anafilaxie și reacții anafilactoide după o

singură doză (vezi pct. 4.8), care pot fi cu pericol pentru viața. Dacă apar astfel de reacții, trebuie întreruptă administrarea de ciprofloxacina și inițiat tratament medical adecvat.

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.

Sistemul musculo-scheletic

În general, ciprofloxacina nu trebuie să fie utilizată la pacienții cu antecedente de boală/afectare la nivelul tendoanelor, ca urmare a tratamentului cu chinolone. Totuși, în cazuri foarte rare, după determinarea microbiologică a organismului implicat și evaluarea raportului risc/beneficiu terapeutic, ciprofloxacina poate fi prescrisă acestor pacienți pentru tratamentul anumitor infecții severe, în special în cazul insuccesului terapiei standard sau a rezistenței bacteriene, dacă examenul microbiologic justifică utilizarea ciprofloxacinei.

Tendinita 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 (vezi pct. 4.8).. 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, edem dureros, inflamație), tratamentul cu ciprofloxacina 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.

Pacienții cu miastenia gravis

Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis, deoarece poate avea loc exacerbară simptomelor (vezi pct. 4.8).

Anevrismul aortic și disecția, regurgitare la nivelul valvei cardiace/incompetență a valvei cardiace, Studiile epidemiologice raportează un risc crescut de anevrism aortic și disecție, 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 doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale pozitive de boală anevrismală sau boală congenitală a valvei cardiace, sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic preexistent și/sau disecție de aortă sau boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau condiții 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, hipertensiune arterială, artrita reumatoidă).

sau, în plus,

- 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 cazul durerii bruște abdominale, toracice sau dureri de spate, pacienții trebuie sfătuiți să consulte imediat un medic dintr-un departament 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

Ciprofloxacina a determinat reacții de fotosensibilitate. Pacienții care utilizează ciprofloxacina trebuie avertizați ca pe parcursul tratamentului să evite expunerea excesivă la lumina solară sau la iradierea cu raze UV (vezi pct. 4.8).

Sistemul nervos central

Chinolonele sunt cunoscute pentru declanșarea convulsiilor sau pentru coborârea pragului convulsiv. Au fost raportate cazuri de status epilepticus. Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări la nivelul sistemului nervos central, care pot să predisună la convulsii..tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Reacții psihice

Reacțiile psihice pot să apară chiar și după prima administrare de ciprofloxacina. În cazuri foarte rare, depresia sau psihoza pot să progreseze până la ideea/idei de sinucidere, culminate cu tentative de suicid sau chiar suicid. Dacă apar depresie, reacții psihotice, gânduri sau comportament legat de sinucidere, tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt.

Neuropatie periferică

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

Tulburări cardiace

Este necesară precauție la administrarea fluorochinolonei, inclusiv a ciprofloxacinei, la pacienții cu factori de risc cunoscuți și pentru prelungirea intervalului QT, inclusiv:

- sindrom de QT prelungit congenital;
- administrarea concomitentă de medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice);
- dezechilibre electrolitice necorectate (hipokaliemie, hipomagneziemie);
- afecțiuni cardiace (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie).

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la medicamente care prelungesc intervalul QT. Este necesară prudență la administrarea fluorochinolonelor, inclusiv a ciprofloxacinii, la aceste categorii de pacienți (vezi pct. 4.2, 4.5, 4.8 și 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 vârstnici cu diabet zaharat 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.

Tractul gastrointestinal

Apariția diareii severe și persistente în cursul sau după tratament (inclusiv peste câteva săptămâni după tratament), poate indica o colită asociată utilizării antibioticului (care pune viața în pericol cu posibil final letal), necesitând tratament imediat (vezi pct. 4.8).

În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de ciprofloxacină și trebuie inițiată terapie corespunzătoare. În această situație sunt contraindicate medicamentele antiperistaltice.

Tractul renal și urinar

S-a raportat cristalurie determinată de utilizarea ciprofloxacinii. Pacienții tratați cu ciprofloxacină trebuie bine hidratați și trebuie evitată alcalinizarea excesivă a urinei.

Insuficiență renală

Deoarece ciprofloxacina se elimină extensiv pe cale renală sub formă nemodificată, este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, după cum este descris la pct. 4.2, pentru a evita creșterea incidenței reacțiilor adverse datorată acumulării ciprofloxacinii.

Sistemul hepatobiliar

Pe parcursul tratamentului cu ciprofloxacină au fost raportate cazuri de necroză hepatică și insuficiență hepatică care pun viața în pericol (vezi pct. 4.8). În cazul oricăror semne sau simptome de boală hepatică (cum este anorexie, icter, urină hiperchromă, prurit sau sensibilitate abdominală), tratamentul trebuie întrerupt.

Deficit de glucozo-6 fosfat dehidrogenază

Au fost raportate reacții hemolitice la ciprofloxacină în cazul pacienților cu deficit de glucozo-6 fosfat dehidrogenază. Administrarea de ciprofloxacină trebuie evitată la acești pacienți, exceptând situația în care se consideră că beneficiul potențial depășește posibilul risc. În acest caz, trebuie monitorizată apariția posibilă a hemolizei.

Rezistența

Pe parcursul sau după tratamentul cu ciprofloxacină trebuie izolate bacteriile care manifestă rezistență la preparat, cu sau fără suprainfecție aparentă clinic. Poate exista un risc special de selectare de bacterii rezistente la ciprofloxacină pe parcursul unei perioade îndelungate de tratament, când se tratează infecții nozocomiale și/sau infecții determinate de *Staphylococcus spp.* și *Pseudomonas spp.*

Citocromul P450

Ciprofloxacină inhibă CYP1A2 și determină creșterea concentrației serice a substanțelor administrate concomitent, metabolizate de această enzimă (teofilină, clozapină, olanzapină, ropinirol, tizanidină, duloxetină, agomelatină). Pacienții tratați cu aceste substanțe concomitent cu ciprofloxacină trebuie monitorizați riguros pentru semne clinice de supradoză și poate fi necesară determinarea concentrației serice (de exemplu, de teofilină) (vezi pct. 4.5). Este contraindicată

administrarea concomitentă de ciprofloxacină cu tizanidină.

Metotrexat

Nu este recomandată utilizarea de ciprofloxacină concomitent cu metotrexat (vezi pct. 4.5).

Interferența cu teste de laborator

Activitatea *in vitro* a ciprofloxacină împotriva *Mycobacterium tuberculosis* poate da rezultate bacteriologice fals negative în mostrele recoltate de la pacienții care utilizează în mod curent ciprofloxacină.

Reacții la locul de injectare

Au fost raportate reacții la locul administrării de ciprofloxacină pe cale intravenoasă. Acestea sunt mai frecvente dacă timpul de perfuzare este de 30 minute sau mai mic. Acestea pot să apară ca reacții locale cutanate care se remit rapid după încetarea perfuziei. Administrarea ulterioară pe cale intravenoasă nu este contraindicată, exceptând situația în care reacțiile reapar sau se agravează.

Sodiu

Concentratul pentru soluție perfuzabilă conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică „practic nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacină:

Medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT

Ciprofloxacină, similar altor fluorochinolone, se va administra cu precauție concomitent cu medicamente care prelungesc intervalul QT (antiaritmice clasa IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4).

Probenecid

Probenecidul interferează cu secreția renală de ciprofloxacină. Administrarea concomitentă crește concentrația serică de ciprofloxacină.

Metoclopramidă

Metoclopramida accelerează absorbția ciprofloxacină (administrată oral), rezultând un timp mai scurt pentru atingerea concentrațiilor plasmatice maxime. Nu a fost observat nici un efect asupra biodisponibilității ciprofloxacină.

Omeprazol

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și omeprazol rezultă în reducerea considerabilă a C_{max} și ASC a ciprofloxacină.

Efectele ciprofloxacină asupra altor medicamente:

Tizanidină

Tizanidina nu trebuie administrată concomitent cu ciprofloxacină (vezi pct. 4.3). Într-un studiu clinic cu subiecți sănătoși, a existat o creștere a concentrației serice de tizanidină (creșterea C_{max}: de 7 ori, dizapazon: 4-21 ori; creșterea ASC: de 10 ori, dizapazon: 6-24 ori) când a fost administrată concomitent cu ciprofloxacină. S-a remarcat o creștere a concentrației serice de tizanidină când se administrează concomitent cu ciprofloxacină, asociată cu un posibil efect hipotensiv și sedativ.

Metotrexat

Transportul tubular renal al metotrexatului poate fi inhibat de administrarea concomitentă de ciprofloxacină, ce poate conduce la creșterea concentrației plasmatice de metotrexat și creșterea riscului reacțiilor toxice legate de metotrexat. Nu se recomandă administrarea concomitentă (vezi pct. 4.4).

Teofilină

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și teofilină poate duce la creșterea nedorită a concentrațiilor plasmatice de teofilină, care poate determina reacții adverse, care în cazuri rare pun viața în pericol sau sunt letale. În cursul administrării concomitente trebuie monitorizată concentrația plasmatică de teofilină și doza trebuie scăzută corespunzător (vezi pct. 4.4).

Alți derivați xantini

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și cafeină sau pentoxifilină (oxpentifilină) crește concentrația plasmatică a acestor derivați xantini.

Fenitoină

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și fenitoină poate duce la creșterea sau scăderea concentrației plasmatice de fenitoină, de aceea, se recomandă monitorizarea concentrației de medicament.

Ciclosporină

La administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu ciclosporină se observă o creștere tranzitorie a concentrației de creatinină serică. La acești pacienți este necesară monitorizarea frecventă (de 2 ori pe săptămână) a concentrațiilor serice de creatinină.

Antagoniști ai vitaminei K

Administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu un antagonist al vitaminei K poate crește efectele anticoagulante ale ultimului. Riscul poate varia în funcție de tipul infecției, vârstă și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția ciprofloxacinei la creșterea INR (Raportul Internațional Normalizat) este dificil de evaluat. Se recomandă ca INR să fie monitorizat frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu un antagonist al vitaminei K (de ex., warfarină, acenocumarol, fenprocumonă, fluindionă).

Duloxetină

În studii clinice s-a stabilit, că administrarea concomitentă a duloxetinei cu inhibitori puternici ai izoenzimei 1A2 a citocromului P450 (fluvoxamina) poate duce la o creștere a ASC și C_{max} ale duloxetinei. Deși nu sunt disponibile date clinice privind o posibilă interacțiune cu ciprofloxacină, efecte similare pot fi de așteptat după administrarea concomitentă (vezi pct. 4.4).

Ropinirol

În studii clinice s-a stabilit, că administrarea de ropinirol concomitent cu ciprofloxacină, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2, duce la creșterea C_{max} și ASC a ropinirolului cu 60% și 84%, respectiv. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse ale ropinirolului și ajustarea corespunzătoare a dozelor pe parcursul și la scurt timp după administrarea concomitentă cu ciprofloxacină (vezi pct. 4.4).

Lidocaină

S-a demonstrat că administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin lidocaină cu ciprofloxacină, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2 la subiecții sănătoși, reduce clearance-ul lidocainei administrate intravenos cu 22%. Deși tratamentul cu lidocaina a fost bine tolerat, o posibilă interacțiune cu ciprofloxacină asociată cu reacții adverse poate să apară la

administrarea concomitentă.

Clozapină

Ca urmare a administrării concomitente a 250 mg ciprofloxacină cu clozapină timp de 7 zile concentrația serică de clozapină și N-demetilclozapină au crescut cu 29% și 31%, respectiv. Se recomandă supravegherea clinică și ajustarea corespunzătoare a dozelor de clozapină pe parcursul și la scurt timp după administrarea concomitentă cu ciprofloxacină (vezi pct. 4.4).

Sildenafil

C_{max} și ASC ale sildenafilului au crescut de aproximativ două ori la subiecții sănătoși după o doză orală de 50 mg sildenafil, administrată concomitent cu 500 mg ciprofloxacină. Prin urmare, se recomandă prudență la administrarea ciprofloxacinei concomitent cu sildenafil, luând în considerare riscurile și beneficiile.

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 referitor la administrarea ciprofloxacinei la femeile gravide nu au indicat o toxicitate malformativă sau feto/neonatală a ciprofloxacinei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. La animalele tinere și prenatale expuse la chinolone, au fost observate efecte asupra cartilajelor imature, astfel, nu poate fi exclus faptul că medicamentul ar putea provoca daune cartilajului articular în organismul uman imatur/făt (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării ciprofloxacinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Ciprofloxacina se excretă în laptele matern. Având în vedere riscul potențial de lezare a articulațiilor, medicamentul nu trebuie administrat în perioada de alăptare.

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

Datorită efectelor sale neurologice, ciprofloxacina poate afecta timpul de reacție. În acest fel poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) sunt greața și diareea.

RAM provenite din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață ale ciprofloxacinei (administrată oral, intravenos și ca terapie secvențială), clasificate pe categorii de frecvență, sunt prezentate mai jos.

Analiza frecvenței ia în considerare datele de la administrarea orală și intravenoasă a ciprofloxacinei.

Sisteme de organe	Frecvente >1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente >1/1000 și <1/100	Rare >1/10000 și <1/1000	Foarte rare <1/10 000	Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).
<i>Infecții și infestări</i>		Suprainfecții fungice			
<i>Tulburări hematolo-gice și limfatice</i>		Eozinofilie	Leucopenie, anemie, neutropenie, leucocitoză, trombocitopenie, trombocitemie	Anemie hemolitică, agranulocitoză, pancitopenie (care pot pune viața în pericol); supresia măduvei osoase (care poate pune viața în pericol)	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Reacții alergice, edem alergic/edem angioneurotic	Reacții anafilactice, șoc anafilactic (poate pune viața în pericol) (vezi pct. 4.4), reacție asemănătoare bolii serului	
<i>Tulburări endocrine</i>					Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Scăderea apetitului	Hiperglicemie, hipoglicemie (vezi pct. 4.4)		Comă hipoglicemică (vezi pct 4.4)
<i>Tulburări psihice*</i>		Hiperactivitate/agitație psihomotorie	Confuzie și dezorientare, reacții de anxietate, vise anormale, depresie (culminând potențial în ideăție/gânduri suicidare sau tentative de suicid și suicid complet (vezi	Reacții psihotice (culminând potențial în ideăție/ gânduri suicidare sau tentative de suicid și suicid complet (vezi pct. 4.4)	Manie, hipomanie

			pct. 4.4), halucinații		
<i>Tulburări ale sistemului nervos*</i>		Cefalee, amețeli, tulburări de somn, disgeuzie	Parestezie, disestezie, hipoestezie, tremor, convulsii (inclusiv status epilepticus) (vezi pct. 4.4), vertij	Migrenă, tulburări de coordonare, tulburări de mers, tulburări ale nervilor olfactivi, hipertensiune intracraniană și pseudotumor cerebri	Neuropatie periferică, polineuropatii (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări oculare*</i>			Tulburări de vedere (diplopie)	Distorsionarea percepției culorilor	
<i>Tulburări acustice și vestibulare*</i>			Tinitus, pierderea auzului/afectarea auzului		
<i>Tulburări cardiace</i>			Tahicardie		Aritmie ventriculară, torsada vârfurilor (raportate preponderent la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT), prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
<i>Tulburări vasculare**</i>			Vasodilatație, hipotensiune arterială, sincopă	Vasculită	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			Dispnee (incluzând stare astmatică)		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Greață, diaree	Vărsături, dureri gastrointestinale și abdominale, dispepsie,	Colită asociată antibioticelor, (foarte rar - cu posibil final letal) (vezi pct.	Pancreatită	

		flatulență	4.4)		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Creșterea valorilor transaminazelor hepatice și a bilirubinei	Insuficiență hepatică, icter colestatic, hepatită	Necroză hepatică (foarte rar progresând la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol) (vezi pct. 4.4)	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupție cutanată, prurit, urticarie	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Peteșii, eritem polimorf minor, eritem nodos, sindrom Stevens-Johnson (care poate pune viața în pericol), necroliză toxică epidermică (care poate pune viața în pericol)	<i>Pustuloza exantematică acută generalizată (AGEP), reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)</i>
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*</i>		Dureri musculo-scheletice (de exemplu, dureri în extremități, dorsalgie, dureri toracice), artralgie	Mialgie, artrită, creșterea tonusului muscular și crampe	Slăbiciune musculară, tendinită, ruptură de tendonului (predominant a tendonului Achille) (vezi pct. 4.4), exacerbarea simptomelor de miastenia gravis	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Tulburări renale	Insuficiență renală, hematurie, cristalurie (vezi pct. 4.4), nefrită tubulointerstițială		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*</i>	Reacție la locul de injectare și perfuzie	Astenie, febră	Edeme, transpirații (hiperhidroză)		
<i>Investigații diagnostice</i>		Creșterea valorilor fosfatazei alcaline în sânge	Creșterea concentrației lor sanguine de amilază		Creșterea INR (Raportul Internațional Normalizat) la pacienții

					care administrează concomitent antagoniști ai vitaminei K
--	--	--	--	--	---

Următoarele reacții adverse au avut o frecvență mai mare în subgrupele de pacienți cărora li s-a administrat tratament intravenos sau secvențial (intravenos sau oral):

Frecvente	Vărsături, creștere tranzitorie a transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, trombocitemie, stare de confuzie și dezorientare, halucinații, parestezie și disestezie, convulsii, vertij, tulburări de vedere, pierderea auzului, tahicardie, vasodilatație, hipotensiune arterială, afectare hepatică tranzitorie, icter colestatic, insuficiență renală, edem.
Rare	Pancitopenie, supresia măduvei osoase, șoc anafilactic, reacții psihotice, migrenă, tulburări ale nervilor olfactivi, afectarea auzului, vasculită, pancreatită, necroză hepatică, peteșii, ruptură de tendon.

*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 asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, 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:

Incidența artropatiei, (artralgie, artrite), menționată mai sus, se referă la datele colectate în studii la adulți. La copii și adolescenți s-a raportat apariția mai frecventă a artropatiei (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

O supradoză de 12 g a produs simptome ușoare de toxicitate. O supradoză acută de 16 g a determinat insuficiență renală acută.

Simptome: amețeli, tremor, cefalee, fatigabilitate, convulsii, halucinații, stare de confuzie, disconfort abdominal, insuficiență renală și hepatică, cristalurie și hematurie. S-a raportat toxicitate renală reversibilă.

Tratament: pe lângă măsurile de urgență de rutină, de exemplu, evacuarea conținutului gastric și administrarea cărbunelui medicinal, se recomandă monitorizarea funcției renale, incluzând pH-ul

urinar și acidularea urinei, dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați. Numai o cantitate mică de ciprofloxacină (<10%) se elimină prin hemodializă sau dializă peritoneală.

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic. Trebuie efectuată monitorizarea ECG, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene pentru uz sistemic. Fluorochinolonă.
Cod ATC: J01MA02.

Mecanism de acțiune

Similar altor antibacteriene de tip fluorochinolonă, acțiunea bactericidă a ciprofloxacinii se datorează inhibării ambelor tipuri de topoizomerază tip II (giraza ADN) și topoizomerază tip IV, necesare pentru replicarea, transcripția, repararea și recombinația ADN-ului bacterian.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (PK/PD)

Eficacitatea depinde, în principal, de relația dintre concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a ciprofloxacinii pentru un microorganism patogen și relația dintre aria de sub curbă (ASC) și CMI.

Mecanism de rezistență

Rezistența *in vitro* la ciprofloxacină poate fi obținută printr-un proces de mutații succesive ale site-ului-țintă în ADN-girază și topoizomeraza IV. Gradul de rezistență încrucișată între ciprofloxacină și alte fluorochinolone este variabil. Mutațiile unice pot să nu rezulte în rezistență clinică, însă mutațiile multiple pot rezulta, în general, în rezistență clinică la majoritatea sau la toate substanțele active din această clasă.

Mecanismele rezistenței de tip impermeabilitate și/sau pompa de eflux pentru substanța activă pot avea un efect variabil asupra sensibilității la fluorochinolone, care depinde de proprietățile fizico-chimice ale diferitelor substanțe active din cadrul clasei și de afinitatea sistemelor de transport pentru fiecare substanță activă. Toate mecanismele de rezistență *in vitro* sunt frecvent observate în izolatele clinice. Mecanismele de rezistență care inactivează alte antibiotice, cum ar fi barierele de permeabilitate (frecvente în *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot afecta sensibilitatea la ciprofloxacină.

A fost raportată rezistență mediată plasmidic codificată de qnr-gene.

Spectrul activității antibacteriene

Valorile critice separă speciile sensibile de cele cu sensibilitate intermediară și, în cele din urmă, de tulpinile rezistente:

Recomandări EUCAST

Microorganisme	Sensibile	Rezistente
<i>Enterobacteria</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</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Valori critice nelegate de specie*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1 *Staphylococcus* spp. – Valorile critice pentru ciprofloxacina se referă la terapia cu doze mari.

* Valori critice nelegate de specie au fost determinate în principal pe baza relației PK/PD și sunt independente de distribuția CMI a speciilor specifice. Acestea sunt utilizate numai pentru speciile pentru care nu s-au obținut valori critice specifice de specie și nu pentru acele specii pentru care nu se recomandă testarea sensibilității.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate și sunt de dorit informațiile locale despre rezistență, mai ales în cazul infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul experților când prevalența locală a rezistenței este de așa natură, încât utilitatea medicamentului în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă.

Grupuri de specii relevante în conformitate cu sensibilitatea la ciprofloxacina (pentru *Streptococcus* spp. vezi pct 4.4).

Specii frecvent sensibile
<u>Microorganisme aerobe gram-pozitive</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganisme aerobe gram-negative</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Alte microorganisme</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Microorganisme aerobe gram-pozitive</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Microorganisme aerobe gram-negative</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> +

<i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp. + * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
Specii cu sensibilitate variabilă
<u>Microorganisme aerobe gram-pozitive</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microorganisme aerobe gram-negative</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u> Cu excepția celor menționate mai sus
<u>Alte microorganisme</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru izolate sensibile în indicațiile clinice aprobate + Rata de rezistență $\geq 50\%$ în una sau mai multe țări ale UE (\$): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismului dobândit de rezistență (1): Studiile au fost efectuate în infecții experimentale pe animale ca urmare a inhalării sporilor de <i>Bacillus anthracis</i>; aceste studii arată că administrarea antibioticelor la scurt timp după expunere previne apariția bolii dacă tratamentul este continuat până la scăderea numărului de spori din organism sub doza infectantă. Utilizarea recomandată la subiecți umani se bazează, în principal, pe sensibilitatea <i>in vitro</i> și pe datele experimentale pe animale, de rând cu datele limitate de la om. Durata tratamentului de 2 luni la adulți cu ciprofloxacină orală, administrată câte 500 mg de 2 ori pe zi, este considerată la fel de eficientă pentru prevenirea infecției cu antrax la om. Medicul curant trebuie să se refere la documentele naționale și/sau internaționale de consens în ceea ce privește tratamentul antraxului. (2): <i>S. aureus</i> metilicilino-rezistent manifestă foarte frecvent rezistență încrucișată la fluorochinolone. Rata de rezistență la metilicină este de aproximativ 20-50% în rândul tuturor speciilor de stafilococi și este, de obicei, mai mare în izolatele nozocomiale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După perfuzia intravenoasă a ciprofloxacinii valoarea medie a concentrațiilor serice maxime este atinsă la finele perfuziei. Farmacocinetica ciprofloxacinii este liniară în intervalul de doze de până la 400 mg administrate intravenos.

Compararea parametrilor farmacocinetici la administrarea intravenoasă de 2 sau 3 ori pe zi în regimul recomandat de doze nu indică dovezi de cumulare pentru ciprofloxacină și metaboliții săi.

O perfuzie intravenoasă în doza 200 mg cu durata 60 minute sau administrarea orală a 250 mg ciprofloxacină, administrate la fiecare 12 ore, produc o arie echivalentă sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC).

Perfuziile intravenoase în doza 400 mg cu durata de 60 minute, administrate la intervale de 12 de ore sunt bioechivalente cu doza 500 mg administrată pe cale orală la fiecare 12 ore, în ceea ce privește ASC.

Doza de 400 mg administrată intravenos timp de 60 minute la fiecare 12 ore determină o C_{max} similară cu cea observată la administrarea dozei de 750 mg pe cale orală.

ASC la perfuzia în doza 400 mg ciprofloxacină cu durata 60 minute la intervale de 8 ore este echivalentă cea observată la administrarea perorală în doza 750 mg, la fiecare 12 ore.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a ciprofloxacinii este redusă (20-30%).

Ciprofloxacina este prezentă în plasmă în mare parte într-o formă neionizată și are un volum mare de distribuție la starea de echilibru (2-3 l/kg corp). Atinge concentrații mari într-o varietate de țesuturi, inclusiv țesutul pulmonar (lichidul epitelial, macrofagii alveolari, țesutul de biopsie), sinusuri, leziunile inflamate, tractul urogenital (urină, prostată, endometru), unde concentrațiile atinse sunt superioare celor plasmatice.

Biotransformare

Au fost raportate concentrații mici ale celor patru metaboliți, care au fost identificați ca: dezetilenciprofloxacină (M1), sulfociprofloxacină (M2), oxociprofloxacină (M3) și formilciprofloxacină (M4).

Metaboliții demonstrează *in vitro* activitate antimicrobiană, dar mai scăzută decât compusul părinte. Ciprofloxacina este cunoscută ca fiind un inhibitor moderat al izoenzimei CYP 450 1A2.

Eliminare

Ciprofloxacina este în mare parte excretată nemodificată atât pe cale renală, cât și, într-o măsură mai mică, cu masele fecale.

Excreția ciprofloxacinii (% din doză)		
	Administrare intravenoasă	
	Urină	Fecale
Ciprofloxacină	61,5	15,2
Metaboliții (M ₁ –M ₄)	9,5	2,6

Clearance-ul renal este cuprins între 180-300 ml/kg/oră și clearance-ul total este în intervalul 480-600 ml/kg/oră. Ciprofloxacina se elimină atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară. Tulburările severe ale funcției renale conduc la creșterea timpului de înjumătățire al ciprofloxacinii cu până la 12 ore.

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

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice la pacienții copii și adolescenți și sunt limitate.

În studii clinice la copii C_{max} și ASC nu au fost dependente de vârstă (la vârste mai mari de 1 an). Nu au fost observate creșteri semnificative ale C_{max} și ale ASC după administrarea de doze repetate (10 mg/kg de 3 ori pe zi).

La 10 de copii cu sepsis sever, C_{max} a fost de 6,1 mg/l (interval 4,6-8,3 mg/l), după o perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră în doză 10 mg/kg la copii cu vârsta sub 1 an, comparativ cu 7,2 mg/l (interval 4,7-11,8 mg/l) pentru copii între 1 și 5 ani.

Valorile ASC au fost 17,4 mg*oră/l (interval 11,8 – 32,0 mg*oră/l) și 16,5 mg*oră/l (interval 11,0 – 23,8 mg*oră/l) în grupele de vârstă respective.

Aceste valori sunt în intervalul raportat pentru adulți, la doze terapeutice. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale de pacienți copii și adolescenți cu diverse infecții, timpul mediu de înjumătățire anticipat la copii este de 4-5 ore, iar biodisponibilitatea suspensiei orale variază între 50-80%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de toxicitate cu doză unică, toxicitate după doze repetate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcției de reproducere.

Similar altor chinolone, ciprofloxacină este fototoxică la animale la nivele de expunere relevante clinic. Datele referitoare la fotomutagenitate/fotocarcinogenitate prezintă un efect fotomutagen sau fotocarcinogen slab ale ciprofloxacinii *in vitro* și în studiile pe animale. Acest efect a fost comparabil cu cel al altor inhibitori ai girazei.

Tolerabilitate articulară:

După cum s-a raportat pentru alți inhibitori ai girazei, ciprofloxacină provoacă lezarea articulațiilor mari purtătoare de greutate la animalele imature. Amploarea prejudiciului adus cartilajului variază în funcție de vârstă, specie și doză; prejudiciul poate fi redus prin eliberarea articulației de greutatea purtată. Studiile efectuate pe animale mature (șobolani, câini) nu au evidențiat leziuni cartilajinoase. Într-un studiu pe câini tineri ciprofloxacină a determinat modificări articulare severe la doze terapeutice după două săptămâni de tratament, care au fost observate încă după 5 luni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid lactic

Edetat disodic

Acid clorhidric concentrat (E 507) pentru ajustarea pH

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Dacă nu a fost confirmată compatibilitatea cu alte soluții / medicamente, soluția perfuzabilă trebuie administrată întotdeauna separat. Semnele vizuale de incompatibilitate sunt de ex. precipitarea, întunecarea și decolorarea.

Incompatibilitatea apare cu toate soluțiile perfuzabile / medicamente care sunt fizic sau chimic instabile la pH-ul soluțiilor (de exemplu peniciline, soluții heparina), în special în combinație cu soluții ajustate la un pH alcalin (pH-ul soluțiilor de ciprofloxacina: 3.9-4.5).

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 fiole a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă 100 mg în cutie.

50 fiole a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă 100 mg în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau deșeu trebuie nimicit în conformitate cu reglementările locale.

Soluția perfuzabilă se prepară imediat înainte de utilizare.

Ciprinol soluție perfuzabilă este compatibilă cu soluția salină fiziologică, soluția Ringer, soluția Hartmann (Ringer lactat), soluția de glucoză 50 mg/ml sau 100 mg/ml, soluția de fructoză 100 mg/ml și soluția de glucoză 50 mg/ml cu 2,25 mg/ml NaCl sau 4,5 mg/ml NaCl.

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat cu o soluție perfuzabilă compatibilă înainte de utilizare. Volumul minim este 50 ml.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27611

9. DATA AUTORIZĂRII

25.03.2022

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/>