

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pungă conține 2 mg/ml ciprofloxacină.

Fiecare pungă umplută cu 100 ml soluție perfuzabilă conține ciprofloxacină 200 mg.

Fiecare pungă umplută cu 200 ml soluție perfuzabilă conține ciprofloxacină 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

- Glucoză (vezi pct. 4.4).
 - Pungă de 100 ml: Conține glucoză 5 g per pungă (vezi pct 4.4).
 - Pungă de 200 ml: Conține glucoză 10 g per pungă (vezi pct.4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, aproape incoloră până la ușor galbenă.

pH-ul soluției este cuprins în intervalul 3,5 - 4,6 și soluția are o osmolalitate de aproximativ 310 mOsm/Kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă este indicată pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Înainte de inițierea terapiei, trebuie acordată o atenție deosebită informațiilor disponibile cu privire la rezistența la ciprofloxacină.

Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior, determinate de bacterii Gram-negativ
 - exacerbări ale unor afecțiuni pulmonare obstructive cronice
În exacerbări ale unor afecțiuni pulmonare obstructive cronice, ciprofloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
 - infecții bronhopulmonare în fibroza chistică sau în bronșiectazie
 - pneumonie comunitară
- Otită medie supurativă cronică
- Exacerbarea acută a sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii Gram-negativ
- Pielonefrită acută
- Pielonefrită complicată

- Prostatită bacteriană
- Infecții ale tractului genital
 - Orhiepididimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*
 - Boală inflamatorie pelvină, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecții ale tractului gastro-intestinal (exemplu diareea călătorului)
- Infecții intra-abdominale
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, determinate de bacterii Gram-negativ
- Infecții ale oaselor și articulațiilor
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratament curativ)

Ciprofloxacina poate fi utilizată în tratamentul pacienților cu neutropenie ce prezintă febră și sunt suspecți de o infecție bacteriană.

Copii și adolescenți

- Infecții bronhopulmonare determinate de *Pseudomonas aeruginosa* la pacienți 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 se consideră necesar.

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele depind de indicația clinică, severitatea și localizarea infecției, de sensibilitatea la ciprofloxacina a organismului(lor), funcția renală a pacientului și greutatea corporală la copii și adolescenți.

Durata tratamentului depinde de severitatea afecțiunii, de evoluția clinică și de rezultatele bacteriologice.

După inițierea tratamentului intravenos, se poate trece la tratamentul oral cu tablete sau suspensie, dacă este indicat clinic, la aprecierea medicului. Tratamentul i.v. trebuie să fie urmat de tratament pe cale orală, cât mai curând posibil.

În cazuri severe sau dacă pacientul nu poate urma tratament pe cale orală (de exemplu, pacienți cu nutriție enterală), se recomandă să se înceapă tratamentul intravenos cu ciprofloxacina până când o trecere la administrarea pe cale orală este posibilă.

Tratamentul infecțiilor cauzate de anumite bacterii (de exemplu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sau *Staphylococci*) poate necesita doze mari de ciprofloxacina și administrarea concomitentă a altor antibiotice corespunzătoare.

Tratamentul unor infecții (de exemplu: boli inflamatorii pelvine, infecții intra-abdominale, infecții la pacienți cu neutropenie severă și infecții ale oaselor și articulațiilor) pot necesita administrarea concomitentă a unor alte medicamente antibacteriene, în funcție de agenții patogeni implicați.

Adulți:

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv trecerea la terapia orală cât mai curând posibil)
Infecții ale tractului respirator inferior		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 - 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Exacerbare acută a sinuzitei cronice	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 - 14 zile
	Otită medie cronică supurativă	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 - 14 zile
Infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.4)	Pielonefrită acută și complicată	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 21 zile; poate fi continuat pentru mai mult de 21 zile în unele circumstanțe specifice (cum sunt abcesele)
	Prostatită bacteriană	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	2 - 4 săptămâni (acută)
Infecții ale organelor genitale	Orhiepididimită și boală inflamatorie pelvină	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	cel puțin 14 zile
Infecții ale tractului gastro-intestinal și infecții intra-abdominale	Diaree provocată de agenți patogeni bacterieni, incluzând <i>Shigella spp.</i> cu excepția <i>Shyella dysenteriae</i> de tip I și tratamentul empiric în diareea călătorilor	400 mg de două ori pe zi	1 zi
	Diaree provocată de <i>Shyella dysenteriae</i> de tip I	400 mg de două ori pe zi	5 zile
	Diaree provocată de <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg de două ori pe zi	3 zile
	Febră tifoidă	400 mg de două ori pe zi	7 zile
	Infecții intra-abdominale datorate bacteriilor Gram-negativ	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	5 - 14 zile
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 - 14 zile
Infecții la nivelul oaselor și articulațiilor		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	maximum 3 luni
Infecții sau profilaxia infecțiilor la pacienți cu neutropenie severă Ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu alt medicament antibacterian corespunzător/alte medicamente antibacteriene corespunzătoare în		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei

conformitate cu ghidurile oficiale		
Profilaxia și tratamentul curativ după expunerea la antraxul pe cale inhalatorie pentru persoanele apte să primească tratament parenteral Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată	400 mg de două ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la <i>Bacillus anthracis</i>

Copii și adolescenți

Indicații	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv trecerea la terapia orală cât mai curând posibil)
Fibroză chistică	10 mg/kg corp de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	10 - 14 zile
Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită acută	6 mg/kg corp de trei ori pe zi până la 10 mg/kg corp de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	10 - 21 zile
Profilaxia și tratamentul curativ după expunerea la antraxul pe cale inhalatorie pentru persoanele apte să primească tratament parenteral Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată	10 mg/kg corp de două ori pe zi până la 15 mg/kg corp de două ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	60 zile de la confirmarea expunerii la <i>Bacillus anthracis</i>
Alte infecții severe	10 mg/kg corp de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	În funcție de tipul infecțiilor

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie să utilizeze o doză aleasă în funcție de severitatea infecției și de clearance-ul creatininei.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

Dozele inițiale și de menținere recomandate pentru pacienți cu insuficiență renală:

Clearance-ul creatininei [ml/min/1,73m ²]	Creatinina serică [μmol/l]	Doza intravenoasă [mg]
> 60	< 124	Vezi dozajul uzual
30 – 60	124 – 168	200 – 400 mg la fiecare 12 ore
< 30	> 169	200 – 400 mg la fiecare 24 ore
Pacienți care efectuează hemodializă	> 169	200 – 400 mg la fiecare 24 ore (după dializă)
Pacienți care efectuează dializă peritoneală	> 169	200 – 400 mg la fiecare 24 ore

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Nu s-au studiat dozele la copiii cu insuficiență renală și/sau hepatică.

Mod de administrare

Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă trebuie inspectată vizual înaintea utilizării. Nu trebuie utilizată dacă este tulbură.

Ciprofloxacina trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă. Pentru copii, durata perfuziei este de 60 minute.

La pacienții adulți, timpul de perfuzie este de 60 minute pentru 400 mg Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă și 30 de minute pentru 200 mg Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă. Perfuzia lentă într-o venă de calibru mare va reduce disconfortul pacientului și va scădea riscul apariției iritației venoase. Soluția perfuzabilă poate fi administrată fie direct, 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 excipienții enumerați (la pct. 6.1).
- Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea ciprofloxacinei trebuie evitată la pacienții care au prezentat în trecut reacții adverse grave la utilizarea medicamentelor care conțin chinolone sau fluorochinolone (vezi pct. 4.8). Tratamentul acestor pacienți cu ciprofloxacina trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi și pct. 4.3).

Infecții severe și infecții mixte cu agenți patogeni Gram-pozitiv și anaerobi

Monoterapia cu ciprofloxacina nu este adecvată în tratarea infecțiilor severe și a infecțiilor mixte care ar putea fi datorate agenților patogeni Gram-pozitiv sau anaerobi. În cazul acestor infecții, ciprofloxacina trebuie asociată cu alți agenți patogeni antibacterieni adecvați.

Infecții streptococice (inclusiv *Streptococcus pneumoniae*)

Nu se recomandă ciprofloxacina pentru tratamentul infecțiilor streptococice, din cauza eficacității scăzute.

Infecții ale tractului genital

Orhiepididimită și bolile inflamatorii pelvine pot fi cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone.

Pentru bolile inflamatorii pelvine și orhiepididimită, ciprofloxacina poate fi administrată în asociere cu un agent antibacterian corespunzător (exemplu, o cefalosporină) numai dacă prezența sușelor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la ciprofloxacina a fost exclusă. Dacă nu se observă o îmbunătățire a aspectului clinic după 3 zile de tratament, terapia trebuie reconsiderată.

Infecții ale tractului urinar

Rezistența raportată la fluorochinolone a bacteriei *Escherichia coli* – cel mai comun agent patogen al infecțiilor urinare – variază în Uniunea Europeană. Medicii care prescriu medicamentul sunt sfătuiți să țină cont de prevalența locală a rezistenței *Escherichiei coli* la fluorochinolone.

Infecții intra-abdominale

Există date limitate privind eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul post chirurgical al infecțiilor intra-abdominale.

Diareea călătorului

Alegerea ciprofloxacinei trebuie să ia în considerare informațiile referitoare la rezistența la ciprofloxacina a agenților patogeni din țările vizitate.

Infecții ale oaselor și articulațiilor

Ciprofloxacina trebuie utilizată în asociere cu alți agenți antimicrobieni, în funcție de rezultatele microbiologice.

Antrax prin inhalare

Utilizarea la oameni este bazată pe datele in-vitro din experimentele la animale și datele limitate obținute la oameni. Medicii curanți trebuie să se refere la documentele internaționale și/sau naționale în ceea ce privește tratamentul antraxului.

Copii și adolescenți

Utilizarea ciprofloxacinei la copii și adolescenți trebuie să urmeze ghidurile oficiale în vigoare. Tratamentul cu ciprofloxacina trebuie inițiat de către medici cu experiență în fibroza chistică și/sau în infecții severe la copii și adolescenți.

S-a demonstrat că ciprofloxacina provoacă artropatii la nivelul articulațiilor de susținere a greutății corpului, la animale imature. Într-un studiu randomizat dublu-orb, datele privind siguranța utilizării ciprofloxacinei la copii (Ciprofloxacina: n = 335, vârsta medie = 6,3 ani; comparatori: n = 349, vârsta medie = 6,2 ani, limite de vârstă 1 – 17 ani) au arătat o incidență a artropatiei suspectată a fi legată de medicament (diferențiată pe baza semnelor și simptomelor clinice legate de articulație) până în ziua +42, de 7,2% și 4,6%. Pe o perioadă de urmărire de 1 an, incidența artropatiei legate de medicament a fost 9,0% și respectiv 5,7%. Agravarea în timp a artropatiei suspectate a fi legate 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 brohopulmonare din fibroza chistică

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 – 17 ani. Există experiențe mai limitate cu privire la tratamentul copiilor cu vârsta între 1 și 5 ani; în consecință, se recomandă prudență în tratamentul acestor copii.

Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită

Tratamentul cu ciprofloxacina în infecțiile tractului urinar trebuie luat în considerare atunci când nu pot fi utilizate alte tratamente și trebuie să se bazeze pe rezultate microbiologice. Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 – 17 ani.

Alte infecții severe specifice

Alte infecții severe în conformitate cu ghidurile oficiale, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, când alte tratamente nu pot fi utilizate sau după eșecul terapiei convenționale și când rezultatele microbiologice pot justifica utilizarea ciprofloxacinei.

În studii clinice nu s-a evaluat utilizarea ciprofloxacinei pentru infecții severe specifice, altele decât cele menționate mai sus, iar experiența clinică este limitată. În consecință, se recomandă prudență în tratamentul acestor pacienți cu astfel de infecții.

Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea și reacțiile alergice, inclusiv reacțiile anafilactice/anafilactice, 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 este necesar tratament medical adecvat.

Tendinită și ruptură de tendon

În general, ciprofloxacina nu trebuie utilizată la pacienții cu antecedente de tendinopatie/tulburare tendinoasă legată de tratamentul cu chinolone. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, după documentarea microbiologică a microorganismului cauzal și evaluarea raportului risc/beneficiu, ciprofloxacina poate fi prescrisă la acești pacienți pentru tratamentul anumitor infecții severe, în special în cazul eșecului terapiei standard sau al rezistenței bacteriene, când datele microbiologice pot justifica utilizarea ciprofloxacinei.

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, umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu ciprofloxacina trebuie oprit și trebuie avut în vedere un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectat(e) trebuie tratat(e) în mod corespunzător (de exemplu, prin imobilizare). Nu trebuie utilizați corticosteroizi dacă apar semne de tendinopatie.

Pacienții cu miastenia gravis

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

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

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de aneurism și disecție de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/insuficiență 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 heredocolaterale cunoscute de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la pacienții diagnosticați cu aneurism aortic și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

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

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

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

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

Tulburări de vedere

Dacă vederea este afectată sau apar orice alte reacții la nivelul ochilor, adresați-vă imediat medicului oftalmolog.

Fotosensibilitate

S-a demonstrat că ciprofloxacina provoacă reacții de fotosensibilitate. Pacienții cărora li se administrează ciprofloxacina trebuie sfătuiți să evite expunerea directă atât la lumina puternică a soarelui, cât și la radiațiile UV, în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Convulsii

Se cunoaște faptul că chinolonele pot declanșa convulsii sau pot scădea pragul de convulsii.

Cazuri de status epileptic au fost raportate. Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii. Dacă apar convulsii, ciprofloxacina trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Reacții psihiatrice

După prima administrare a ciprofloxacinei pot apărea reacții psihice. În cazuri rare, depresia sau psihoza pot evolua către un comportament în care bolnavul își poate pune viața în pericol, tendință de suicid până la suicid. În aceste cazuri, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă.

Neuropatie periferică

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

Tulburări cardiace

Fluorochinolonele, inclusiv ciprofloxacina trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum sunt de exemplu:

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

Pacienții în vârstă și femeile pot fi mai sensibili la medicamente care prelungesc intervalul QTc. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează fluorochinolone, inclusiv ciprofloxacina, la aceste grupe de pacienți (vezi punctul 4.2 *Pacienți vârstnici*, pct. 4.5, pct. 4.8, pct. 4.9).

Oscilații ale glicemiei

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

Sistemul gastro-intestinal

Apariția diareei severe și persistentă 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. 8). În aceste cazuri, tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiat tratamentul corespunzător. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

Tulburări renale și ale căilor urinare

S-a raportat cristalurie asociată cu utilizarea ciprofloxacinei (vezi pct. 4.8). Pacienții cărora li se administrează ciprofloxacina trebuie să fie bine hidratați și trebuie evitată alcalinizarea în exces a urinei.

Insuficiență renală

Deoarece ciprofloxacina este excretată în mare parte la nivel renal, sub formă nemodificată, este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală descrisă la punctul 4.2, pentru a preveni acumularea ciprofloxacinei și creșterea reacțiilor adverse ale acesteia.

Sistemul hepatobiliar

În cazul administrării ciprofloxacinei s-au raportat cazuri de necroză hepatică până la insuficiență hepatică cu risc vital (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției oricăror semne și simptome de hepatopatie (cum sunt anorexie, icter, urină închisă la culoare, prurit sau abdomen sensibil).

Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Reacțiile hemolitice au fost raportate la pacienți cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Ciprofloxacina trebuie evitată la acești pacienți dacă riscul depășește potențialul beneficiu. În acest caz, trebuie monitorizată potențiala apariție a hemolizei.

Rezistență

În timpul sau după tratamentul cu ciprofloxacina, bacteriile care dovedesc rezistența la ciprofloxacina trebuie izolate, cu sau fără o suprainfecție clinică aparentă. Este posibilă apariția rezistenței sau selecția unor tulpini bacteriene rezistente, în mod particular în timpul tratamentului pe termen lung și/sau infecțiilor nozocomiale, în mod special în cazul infecțiilor provocate de specii de *Staphylococcus* și *Pseudomonas*.

Citocrom P450

Ciprofloxacina inhibă CYP1A2 și, în consecință, poate determina creșterea concentrației serice a medicamentelor metabolizate de această enzimă (de exemplu, teofilina, clozapină, olanzapină, ropirinol, tizanidină, duloxetină, agomelatină).

În consecință, pacienții cărora li se administrează aceste medicamente concomitent cu ciprofloxacina trebuie monitorizați atent în vederea identificării semnelor clinice de supradozaj și poate fi necesară determinarea concentrațiilor serice, în special a teofilinei (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină este contraindicată.

Metotrexat

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ciprofloxacinei cu metotrexat (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu teste de laborator

Activitatea *in-vitro* a ciprofloxacinei împotriva *Mycobacterium tuberculosis* ar putea determina negativarea testelor bacteriologice pe probe prelevate de la pacienți cărora li se administrează ciprofloxacina.

Reacții la nivelul locului injectării

S-au raportat reacții locale la locul injectării în cazul administrării soluției de ciprofloxacina pe cale intravenoasă. Aceste reacții sunt mai frecvente dacă timpul de perfuzie este de 30 minute sau mai puțin. Acestea pot apărea sub forma unor reacții cutanate locale, care dispar rapid după terminarea perfuziei. Administrarea intravenoasă ulterioară nu este contraindicată, cu excepția cazului în care reacțiile reapar sau se agravează.

Conținutul în glucoză

Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă conține glucoză 5 g per 100 ml și glucoză 10 g per 200 ml. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

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

La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluoroquinolone, 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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacinei

Medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT

Ciprofloxacina, similar altor fluoroquinolone, trebuie să fie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu, clasa IA și III antiaritmice, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4).

Probenecid

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

Metoclopramidă

Metoclopramida accelerează absorbția ciprofloxacinei (orală), rezultând un timp mai scurt pentru a atinge concentrațiile plasmatice maxime. Nu s-a observat niciun efect asupra biodisponibilității ciprofloxacinei.

Omeprazol

Administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu medicamente ce conțin omeprazol determină o ușoară scădere a C_{max} și ASC a ciprofloxacinei.

Efectele ciprofloxacinei asupra altor medicamente

Tizanidină

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

Într-un studiu clinic la subiecți sănătoși, s-a observat o creștere a 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 ciprofloxacina. Concentrația serică crescută a tizanidinei este asociată cu un efect hipotensiv și sedativ mărit.

Metotrexat

Transportul tubular renal al metotrexatului poate fi inhibat prin administrarea concomitentă a ciprofloxacinei, ceea ce poate duce la concentrații plasmatice crescute ale metotrexatului. Acesta ar putea crește riscul reacțiilor toxice asociate metotrexatului. În consecință, utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Teofilină

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

Alți derivați xantinici

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

Fenitoină

Administrarea simultană a ciprofloxacinei și fenitoinii poate provoca creșterea sau scăderea concentrațiilor serice ale fenitoinii; prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale medicamentelor.

Ciclosporină

La administrarea simultană a ciprofloxacinei cu medicamente ce conțin ciclosporină s-a observat o creștere tranzitorie a concentrației de creatinină serică. Prin urmare, este necesar controlul frecvent (de două ori pe săptămână) a concentrației plasmatice de creatinină la acești pacienți.

Antagoniști ai vitaminei K

Administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu antagoniști ai vitaminei K poate mări efectele anticoagulante ale acestora. Factorii de risc par a fi stările infecțioase, vârsta și starea generală a pacientului, deci în aceste circumstanțe este dificil să se evalueze dacă modificarea INR-ului (*international normalised ratio*/raportul internațional normalizat) este provocată de infecție sau de terapia antibiotică. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR-ului în timpul și după oprirea tratamentului cu agenți anticoagulanți (de exemplu, warfarină, acenocumarol, fenprocumin sau fluinidionă).

Glibenclamidă

În anumite cazuri, administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu medicamente ce conțin glibenclamidă pot intensifica acțiunea glibenclamidei (hipoglicemie).

Duloxetină

În studiile clinice s-a demonstrat că utilizarea concomitentă a duloxetinei cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP450 1A2 ca fluvoxamina, poate duce la o creștere a ASC și a C_{max} a duloxetinei. Deși nu sunt disponibile date clinice privind o posibilă interacțiune cu ciprofloxacina, se pot aștepta efecte similare după administrarea concomitentă (vezi punctul 4.4).

Ropinirol

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

Lidocaină

La subiecții sănătoși s-a demonstrat că utilizarea concomitentă a medicamentelor ce conțin lidocaină cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat de CYP450 1A2 izoenzimă, reduce clearance-ul intravenos al lidocainei cu 22%. Deși tratamentul cu lidocaină a fost bine tolerat, pot să apară reacții adverse ca urmare a interacțiunii cu ciprofloxacina.

Clozapină

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

Sildenafil

C_{max} și ASC a sildenafilului au crescut de aproximativ 2 ori la subiecții sănătoși după administrarea orală a 50 mg, concomitent cu 500 mg ciprofloxacina. Prin urmare, este necesară prudență în prescrierea administrării concomitente a ciprofloxacinei cu sildenafil, luând în considerare riscurile și beneficiile.

Agomelatină

În studiile clinice s-a demonstrat că fluvoxamina, un inhibitor potent al izoenzimei CYP450 1A2, a inhibat puternic metabolizarea agomelatinei, determinând o creștere de 60 de ori a concentrației plasmatică de agomelatină. Cu toate că nu sunt disponibile date clinice privind o posibilă interacțiune cu ciprofloxacina, care este un inhibitor moderat al CYP450 1A2, la administrarea concomitentă se pot aștepta efecte similare (vezi „Citocrom P450” la pct. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Zolpidem

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina poate crește concentrațiile plasmatică de zolpidem, de aceea, administrarea concomitentă nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele cu privire la gravide nu indică prezența malformațiilor sau toxicității fetale sau neonatale în cazul administrării ciprofloxacinei. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere. S-au observat efecte asupra cartilajelor imature la animalele tinere și în condiții prenatale la animale expuse la chinolone. În consecință, nu se poate exclude faptul că medicamentul poate produce leziuni ale cartilajelor articulare ale organismului uman imatur sau ale fătului (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

Ciprofloxacina este excretată în laptele matern.

Din cauza riscului potențial de leziuni articulare, ciprofloxacina nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

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

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

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse legate de medicament (RAM) sunt greață, diaree, vărsături, creșteri tranzitorii ale valorilor transaminazelor, erupții cutanate tranzitorii și reacții la nivelul locului injectării și perfuziei.

În continuare sunt prezentate RAM derivate din studiile clinice și din supravegherea după introducerea ciprofloxacinei pe piață (tratament oral, intravenos și secvențial), clasificate în funcție de frecvență. Analiza frecvenței s-a desfășurat pe baza formelor de administrare orală și intravenoasă.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	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 vital) Deprimarea măduvei osoase (cu risc vital)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice Edem alergic/ angioedem	Reacții anafilactice Șoc anafilactic (cu risc vital) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
Tulburări endocrine					Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea poftei de mâncare	Hiperglicemie Hipoglicemie (vezi pct. 4.4)		Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice*		Hiperactivitate psihomotorie/ agitație	Confuzie și dezorientare Reacție de anxietate Vise anormale Depresie (culminează cu idei de suicid, gânduri sau tentative de suicid și suicid finalizat) (vezi pct. 4.4)	Reacții psihotice (culminează cu idei de suicid, gânduri sau tentative de suicid și suicid finalizat) (vezi pct. 4.4)	Manie, hipomanie

			pct.4.4) Halucinații		
Tulburări ale sistemului nervos*		Cefalee Amețeli Tulburări de somn Tulburări ale sensibilității gustative	Parestezie și dizestezie Hipoestezie Tremor Convulsii (inclusiv statusul epileptic) (vezi pct. 4.4) Vertij	Migrenă Tulburări de coordonare Tulburări de mers Tulburări olfactive Hipertensiune intracraniană și pseudotumor cerebral	Neuropatie periferică și polineuropatie (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare*			Tulburări vizuale (de exemplu, diplopie)	Tulburări ale percepției culorilor	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinnitus Pierderea auzului / tulburări de auz		
Tulburări cardiace**			Tahicardie		Aritmie ventriculară și torsada vârfurilor* (raportată predominant la pacienții cu risc pentru prelungirea intervalului QT), prelungirea intervalului QT pe ECG (vezi secțiunea 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare**			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee (inclusiv stare asmatică)		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Dispepsie Flatulență	Colită asociată cu antibiotice (foarte rar cu posibilă evoluție letală) (vezi pct. 4.4)	Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare		Creșteri ale transaminazelor Creșteri ale bilirubinei	Insuficiență hepatică Icter colestatic Hepatită	Necroză hepatică (foarte rar cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc vital) (vezi pct. 4.4)	

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 (cu posibil risc vital) Necroliză toxică epidermică (cu posibil risc vital)	Pustuloza acută exantematoasă Generalizată (PEGA) Reacție alergică la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv*		Durere musculo-scheletală (durerea extremităților, a spatelui, dureri în piept) Artralgie	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și crampe musculare	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendon (mai ales a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor de miastenie 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 *	Reacții la nivelul locului de perfuzare (numai pentru administrarea intravenoasă)	Astenie Febră	Edem Transpirație (hiperhidroză)		
Investigații diagnostice		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Amilaze crescute		Creșterea raportului internațional normalizat (la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

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

Următoarele reacții adverse au avut o categorie de frecvență mai mare la subgrupurile de pacienți cărora li s-a administrat tratament intravenos sau secvențial (intravenos, apoi oral):

Frecvente	Vărsături, creșteri tranzitorii ale valorilor transaminazelor, erupții cutanate tranzitorii
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, trombocitemie, confuzie și dezorientare, halucinații, parestezie și dizestezie, convulsii, vertij, tulburări vizuale, pierderea auzului, tahicardie, vasodilatație, hipotensiune arterială, afectarea tranzitorie a funcției hepatice, icter colestatic, insuficiență renală, edem
Rare	Pancitopenie, deprimarea măduvei osoase, șoc anafilactic, reacții psihotice, migrenă, tulburări ale sensibilității olfactive, afectarea auzului, vasculită, pancreatită, necroză hepatică, peteșii, ruptură de tendon

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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, senzație de oboseală, convulsii, halucinații, confuzie, disconfort abdominal, insuficiență renală și hepatică și, de asemenea, cristalurie și hematurie. S-a raportat toxicitate renală reversibilă.

În afara măsurilor de urgență de rutină, de exemplu, evacuarea gastrică urmată de administrarea de cărbune medicinal, se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv a pH-ului urinar și acidifierea urinei, dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați. Medicamentele antiacide care conțin calciu și magneziu pot reduce absorbția ciprofloxacinei în caz de supradozaj.

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

În caz de supradozaj, tratamentul simptomatic trebuie să fi implementat. Trebuie să fie efectuate ECG-uri de monitorizare, datorită posibilității de prelungire a intervalului QT.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinfecțioase de uz sistemic, antibacteriene de uz sistemic, chinolone antibacteriene, fluorochinolone, cod ATC: J01MA02.

Mecanism de acțiune

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

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

Mecanism de rezistență

Rezistența *in vitro* la ciprofloxacina se poate obține printr-un proces treptat, prin intermediul unor mutații la nivelul locului țintă, atât ale ADN-girazei, cât și ale topoizomerazei IV. Gradul obținut al rezistenței încrucișate ciprofloxacina și alte fluorochinolone este variabil. Mutațiile unice pot să nu determine rezistență clinică, dar în general mutațiile multiple determină rezistență clinică la cele mai multe sau la toate substanțele active din cadrul clasei de medicamente respective.

Impermeabilitatea și/sau mecanismele de rezistență de tipul pompă de eflux ale substanței active pot avea un efect variabil asupra sensibilității la fluorochinolone, care depinde de proprietățile fizico-chimice ale diferitelor substanțe active din cadrul clasei de medicamente și de afinitatea sistemelor de transport pentru fiecare substanță activă. Toate mecanismele de rezistență *in vitro* sunt frecvent observate în practica clinică. Mecanismele de rezistență care inactivează alte antibiotice, cum sunt barierele de permeabilitate (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot afecta sensibilitatea la ciprofloxacina.

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

Spectrul activității antibacteriene

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

Recomandări EUCAST

Microorganism	Sensibile	Rezistente
<i>Enterobacteriaceae</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 gonorrhoea</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrațiile țintă nelegate de speciile microbiene*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

SPECII FRECVENT SENSIBILE
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</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>Microorganismele anaerobe</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Alte microorganismele</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ AR PUTEA FI O PROBLEMĂ
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. * (2)
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</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>Microorganismele anaerobe</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acne</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>

<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i>
<u>Alte microorganismele</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate</p> <p>+ Rata rezistenței $\geq 50\%$ în una sau mai multe țări UE</p> <p>(S) Sensibilitate intermediară naturală în absența mecanismelor de rezistență dobândită</p> <p>(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 în primele momente după expunere previne apariția bolii, dacă tratamentul este efectuat până la scăderea numărului de spori din organism, sub doza de infectare. Nu sunt disponibile date suficiente cu privire la eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul antraxului la om. Cu toate acestea, o durată de tratament de două luni la adulți, cu ciprofloxacina pe cale orală, în doză de 500 mg de două ori pe zi, este considerată eficientă în prevenirea infecțiilor cu antrax la om. Medicul curant trebuie să consulte documentele de consens național și/sau internațional referitoare la tratamentul antraxului.</p> <p>(2) <i>S. aureus</i> metilicilino-rezistenți prezintă rezistență concomitentă la fluorochinolone foarte frecvent. Rata rezistenței la metilicilină este de aproximativ 20 – 50% pentru toate speciile de stafilococi, fiind uzual mai mare în infecții nozocomiale izolate.</p>

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma unei perfuzii intravenoase de ciprofloxacina, media concentrațiilor serice maxime s-a obținut la sfârșitul perfuziei. În cazul administrării intravenoase, farmacocinetica ciprofloxacinei a fost lineară pentru un interval de administrare al dozelor de până la 400 mg.

Compararea parametrilor farmacocinetici pentru schemele de tratament intravenos de două și de trei ori pe zi, nu a evidențiat acumularea medicamentului în cazul ciprofloxacinei și a metaboliților acesteia.

Perfuzia intravenoasă, timp de 60 minute a unei doze de 200 mg ciprofloxacina sau administrarea pe cale orală a unei doze de 250 mg ciprofloxacina, ambele administrate la fiecare 12 ore au determinat obținerea unei ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) echivalente.

Din punct de vedere al ASC, perfuzia intravenoasă, timp de 60 minute a 400 mg ciprofloxacina la fiecare 12 ore, a fost bioechivalentă cu o doză orală de 500 mg la fiecare 12 ore.

Doza intravenoasă de 400 mg administrată timp de 60 minute la fiecare 12 ore a determinat o C_{max} similară celei observate în cazul unei doze orale de 750 mg.

Perfuzia intravenoasă a 400 mg ciprofloxacina timp de 60 minute, la fiecare 8 ore, este echivalentă, din punct de vedere al ASC, cu o schemă de tratament de 750 mg pe cale orală, administrate la fiecare 12 ore.

Distribuție

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

Metabolizare

S-au raportat concentrații mici a patru metaboliți care au fost identificați astfel: dezetilen ciprofloxacina (M_1), sulfociprofloxacina (M_2), oxociprofloxacina (M_3) și formilciprofloxacina (M_4).

Metaboliții manifestă o activitate antimicrobiană *in vitro*, dar în măsură mai mică decât compusul de origine.

Se cunoaste faptul că ciprofloxacina este un inhibitor moderat al izo-enzimelor CYP450 1A2.

Eliminare

Ciprofloxacina este eliminată în cantități mari sub formă nemodificată, atât pe cale renală, cât și prin fecale, în măsură mai mică.

Eliminarea ciprofloxacinei (% din doză)		
	Administrare intravenoasă	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliți (M ₁ – M ₄)	9,5	2,6

Clearance-ul renal este cuprins între 180 – 300 ml/kg/oră și clearance-ul total al corpului este cuprins între 480 – 600 ml/kg/oră. Ciprofloxacina este supusă atât proceselor de filtrare glomerulară, cât și celor de secreție tubulară. Insuficiența renală severă duce la creșterea timpului de înjumătățire plasmatică al ciprofloxacinei cu până la 12 ore.

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

Copii și adolescenți

Există date limitate pentru a demonstra datele farmacocinetice la copii.

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 ne semnificativă a C_{max} și ASC după administrarea unor doze multiple (10 mg/kg de trei ori pe zi).

La 10 copii cu sepsis sever, cu vârste 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 un nivel de doze de 10 mg/kg și de 7,2 mg/l (cu limite între: 4,7 – 11,8 mg/l) pentru copii cu vârste între 1 și 5 ani. Valorile ASC au fost de 17,4 mg*h/l (cu limite între: 11,8 – 32,0 mg*h/l) și 16,5 mg*h/l (cu limite între: 11,0 – 23,8 mg*h/l) la grupele de vârstă respective.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Similar altor chinolone, ciprofloxacina are efect fototoxic la animale, la valori de expunere relevante din punct de vedere clinic. Datele asupra potențialului foto-mutagen/foto-carcinogen au demonstrat un efect slab foto-mutagen sau foto-carcinogen al ciprofloxacinei, în experimentele *in-vitro* și la animale. Acest efect a fost comparabil cu cel al altor inhibitori ai girazei.

Tolerabilitate articulară

Așa cum s-a raportat în cazul altor inhibitori ai girazei, ciprofloxacina provoacă distrugerii ale articulațiilor mari, de susținere a greutății, la animale imature. Gradul distrugerii cartilajului variază în funcție de vârstă, specii și doză; leziunea poate fi redusă prin eliberarea articulației de greutatea respectivă. Studiile la animalele mature (șobolan, câine) nu au evidențiat leziuni ale cartilajelor. Într-un studiu la câini Beagle tineri, ciprofloxacina a provocat modificări articulare severe la doze terapeutice, după două săptămâni de tratament, care mai puteau fi încă observate după 5 luni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid (S)-lactic
Glucoză monohidrat
Acid clorhidric concentrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Cu excepția cazului în care compatibilitatea cu alte soluții/medicamente a fost confirmată, soluția perfuzabilă se administrează întotdeauna separat. Semnele vizibile de incompatibilitate sunt de exemplu precipitare, apariția opalescenței și modificări de culoare.

Incompatibilitatea apare atunci când toate soluțiile perfuzabile/medicamentele sunt instabile din punct de vedere fizico-chimic la pH-ul soluțiilor (de exemplu peniciline, soluții de heparină), mai ales în combinație cu soluțiile ajustate la un pH alcalin (pH-ul soluției de ciprofloxacina este 3,5-4,6).

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

A nu se păstra la frigider sau congela.

Pentru condițiile de păstrare după deschiderea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă este ambalată în pungi de plastic cu sistem de închidere (punga de perfuzie), de 100 ml sau 200 ml. Ambalajul constă în următoarele componente:

- Pungă plastic
- Două tuburi conectoare (unul pentru medicație și unul ca punct de administrare)
- Un închizător pungă
- Un închizator din policarbonat tip „twist-off”.

Fiecare pungă de perfuzie este protejată de o folie laminată sigilată, care asigură protecție împotriva umidității și o barieră pentru lumină.

Ambalaj cu 10 și 50 pungi a 100 ml de Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă.

Ambalaj cu 10 și 30 pungi a 200 ml de Cipro Inf 2 mg/ml soluție perfuzabilă.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Deoarece soluția perfuzabilă este fotosensibilă, pungile cu soluție perfuzabilă trebuie scoase din cutie imediat înainte de utilizare.

În condițiile de expunere la lumina zilei, eficacitatea deplină este garantată pentru o perioadă de 3 zile. Numai pentru o singură utilizare.

În cazul unor temperaturi scăzute poate să apară un precipitat, care poate fi re-dizolvat la temperatura camerei (15°C - 25°C).

Orice soluție neutilizată rămasă în pungă trebuie eliminată în mod adecvat, în conformitate cu prevederile locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Infomed Fluids SRL
B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3
032266 București
România
Tel: +40 21 345 02 22
Fax: + 40 21 345 31 85
E-mail: office@infomedfluids.ro

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11050/2018/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - iunie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației - octombrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023