

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CIPRINOL 250 mg comprimate filmate  
CIPRINOL 500 mg comprimate filmate  
CIPRINOL 750 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### *Ciprinol 250 mg*

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

#### *Ciprinol 500 mg*

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

#### *Ciprinol 750 mg*

Fiecare comprimat filmat conține ciprofloxacina 750 mg sub formă de ciprofloxacina clorhidrat monohidrat 873 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

#### *Ciprinol 250 mg*

Comprimate filmate, albe, de formă rotundă, marcate cu un șant median pe una dintre fețe.

#### *Ciprinol 500 mg*

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

#### *Ciprinol 750 mg*

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

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

### Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior, determinate de bacterii Gram-negative (vezi pct. 4.4):
  - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice,
  - infecții bronho-pulmonare la pacienții cu fibroză chistică sau bronșiectazie,
  - pneumonie.
- Otită medie cronică purulentă.
- Exacerbarea sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii Gram-negative
- Infecții ale tractului urinar
  - cistită acută necomplicată  
In cistita acută necomplicată, ciprofloxacina trebuie utilizată numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
  - pielonefrită acută
  - infecții complicate la nivelul tractului urinar
  - prostatită bacteriană.
- Infecții ale tractului genital.
  - Uretrită gonococică și cervicită determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.
  - Orhiepидidimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.
  - Boală inflamatorie pelviană, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infecții ale tractului gastro-intestinal (inclusiv diareea călătorului).
- Infecții intra-abdominale.
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, determinate de bacterii Gram-negative.
- Otită externă malignă.
- Infecții ale oaselor și articulațiilor.
- Profilaxia infecțiilor invazive determinate de *Neisseria meningitidis*.
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).

Ciprofloxacina poate fi utilizată în tratamentul pacienților neutropenici febrili, la care se suspectează o infecție bacteriană.

### Copii și adolescenți

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

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

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

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

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

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

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

### Adulți

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Infecții ale tractului respirator inferior		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Exacerbarea sinuzitei cronice	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită medie cronică purulentă	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită externă malignă	750 mg de două ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Infecții ale tractului urinar	Cistită necomplicată acută	250 mg de două ori pe zi până la 500 mg de două ori pe zi	3 zile
		La femeile în pre-menopauză poate fi utilizată o doză unică de 500 mg	
	Cistită complicată Pielonefrită acută	500 mg de două ori pe zi	7 zile
	Pielonefrită complicată	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	cel puțin 10 zile; poate fi continuat mai mult de 21 zile în unele circumstanțe specifice (cum sunt abcesele)
	Prostatită bacteriană	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acută) până la 4 până la 6 săptămâni (cronică)
Infecții ale tractului genital	Uretrită gonococică și cervicită	500 mg în doză unică	1 zi (doză unică)
	Orhiepididimită și boală inflamatorie pelvină	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	cel puțin 14 zile
Infecții ale tractului gastro-intestinal și infecții intra-abdominale	Diaree determinată de bacterii patogene incluzând <i>Shigella spp.</i> , cu excepția <i>Shigella dysenteriae</i> de tip I și tratamentul empiric în diareea călătorilor	500 mg de două ori pe zi	1 zi
	Diaree determinată de <i>Shigella dysenteriae</i> de tip I	500 mg de două ori pe zi	5 zile
	Diaree determinată de <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg de două ori pe zi	3 zile
	Febră tifoidă	500 mg de două ori pe zi	7 zile
	Infecții intra-abdominale datorate bacteriilor Gram-	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	5 până la 14 zile

Indicații	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
	negative	
Infecții ale pielii și țesuturilor moi	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții osteo-articulare	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	maximum 3 luni
Tratamentul pacienților neutropenici febrili, la care se suspectează o infecție bacteriană Ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu un alt antibiotic/alte antibiotice conform recomandărilor oficiale	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei
Profilaxia infecțiilor invazive determinate de <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg în doză unică	1 zi (doză unică)
Antrax: profilaxia după expunerea pe cale inhalatorie și tratamentul curativ pentru persoanele apte să primească tratament pe cale orală, când este clinic recomandat. Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată.	500 mg de două ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului

#### Copii și adolescenți

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

	doză	infecțiilor
--	------	-------------

### Pacienți vârstnici

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

### Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

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

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

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Dozajul la copiii cu insuficiență renală și/sau hepatică nu a fost studiat.

### Mod de administrare

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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

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

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

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

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

### Infecții ale tractului genital

Uretrita gonococică, cervicitele, orhiepididimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi determinate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. De aceea, ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene în tratamentul uretritelor gonococice sau cervicitelor, numai dacă prezența sușelor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la ciprofloxacina poate fi exclusă.

Pentru tratamentul empiric al orhiepididimitelor și al bolii inflamatorii pelvine, ciprofloxacina trebuie administrată numai în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate (de exemplu, cefalosporine), numai dacă prezența sușelor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la ciprofloxacina poate fi exclusă. Dacă nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

### Infecții ale tractului urinar

Rezistența la fluorochinolone a *Escherichia coli* - cel mai frecvent patogen implicat în infecțiile tractului urinar - variază în Uniunea Europeană. Se recomandă ca medicii prescriptori să ia în considerare prevalența locală a rezistenței la fluorochinolone a *Escherichia coli*.

Se așteaptă ca administrarea unei doze unice de ciprofloxacina în cistite necomplicate la femeile în pre-menopauză, să fie asociată cu o eficacitate mai mică decât în cazul unui tratament cu durată mai lungă. Cu atât mai mult, acest lucru trebuie luat în considerare și în ceea ce privește creșterea sporită a rezistenței *Escherichia coli* la chinolone.

### Infecții intra-abdominale

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

### Diareea călătorului

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

### Infecții musculo-scheletale

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

### Antrax prin inhalare

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

### Copii și adolescenți

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

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

### Infecțiile bronhopulmonare din fibroza chistică

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

### *Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită*

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

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

### *Alte infecții severe specifice*

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

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

### Hipersensibilitate

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

### Aparatul musculo-scheletic

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

### Tendinită și ruptură de tendon

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

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

Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu miastenie gravis, la care simptomatologia poate fi exacerbată (vezi pct. 4.8).

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

Studiile epidemiologice raportează un risc crescut de anevrism și disecție de aortă, în special la populația în vârstă, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de anevrisme și disecție de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace, la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8).

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

- atât la anevrism și disecție de aortă, cât și la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetența unei valve cardiace (de exemplu, afecțiuni ale țesutului conjunctiv precum sindromul Marfan sau sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Turner, boala Behcet, hipertensiunea arterială, artrita reumatoidă) sau, în plus,
- la anevrism și disecție de aortă (de exemplu afecțiuni vasculare precum arterita Takayasu sau arterita cu celule gigante, sau ateroscleroză diagnosticată, sau sindromul Sjögren) sau, în plus,

- la regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetența unei valve cardiace (de exemplu endocardita infecțioasă).

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

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

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

#### Fotosensibilitate

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

#### Tulburări vizuale

În cazul în care apare afectarea vederii sau apar orice alte efecte la nivel ocular, trebuie consultat medicul oftalmolog.

#### Sistemul nervos central

Chinolonele sunt cunoscute că pot declanșa crize convulsive sau pot scădea pragul convulsivant. Au fost raportate cazuri de status epilepticus. Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii. Dacă apar convulsii, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8). După prima administrare a ciprofloxacinei pot apărea reacții psihice. În cazuri rare, depresia sau psihoza pot evolua către idei/gânduri suicidale, care culminează cu tentativă de suicid sau suicid. În aceste cazuri, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă. Cazurile de polineuropatie (caracterizate prin simptome neurologice cum ar fi: durere, senzație de arsură, tulburări senzoriale sau hipotonie musculară izolată sau asociată) au fost raportate la pacienții tratați cu ciprofloxacina. Ciprofloxacina trebuie întreruptă la pacienții care prezintă simptome de neuropatie, incluzând durere, senzație de arsură, furnicături, senzație de amorțeală și/sau hipotonie musculară, pentru prevenirea evoluției către afecțiuni ireversibile (vezi pct. 4.8.).

#### *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 norfloxacinei trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.

#### 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 norfloxacina trebuie sfătuiți să informeze medicul, înainte de a continua tratamentul, în cazul în care apar simptome de neuropatie, cum sunt durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală, slăbiciune, în scopul de a preveni apariția unei afecțiuni potențial ireversibile. (vezi pct. 4.8)

#### Tulburări cardiace

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

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

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

#### Disglicemie

Ca în cazul tuturor chinolonelor, au fost raportate tulburări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemia cât și hiperglicemia (vezi pct. 4.8), de obicei la pacienții diabetici care primesc tratament concomitent cu un medicament 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.

#### Aparatul gastro-intestinal

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

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

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

#### Insuficiență renală

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

#### Sistemul hepatobiliar

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

#### Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

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

#### Rezistență

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

#### Citocrom P450

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

#### Metotrexat

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

#### Interacțiuni cu teste de laborator

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

Acest medicament conține sub 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, de aceea se poate spune ca este „fără sodiu”.

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

##### Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacinei:

##### Medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT

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

##### Formarea de complexe prin chelare

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

##### Alimente și produse lactate

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

##### Probenecid

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

##### Metoclopramidă

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

##### Omeprazol

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și omeprazol determină o reducere ușoară a C<sub>max</sub> și ASC pentru ciprofloxacina.

##### Efectele ale ciprofloxacinei asupra altor medicamente:

##### Tizanidină

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

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

### Metotrexat

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

### Teofilină

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

### Alți derivați xantinici

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

### Fenitoină

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

### Ciclosporină

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

### Antagoniști ai vitaminei K

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și un antagonist al vitaminei K poate amplifica efectele anticoagulante ale acestuia. Creșterea activității anticoagulantelor orale a fost raportată la un număr mare de pacienți care au utilizat antibiotice, inclusiv fluorochinolone. Factorii de risc pot varia în funcție de starea infecțioasă, vârsta și starea generală a pacientului și este dificil să se evalueze dacă modificarea INR-ului (*international normalised ratio*/raportul internațional normalizat) este determinată de infecție sau de terapia antibiotică. Se recomandă monitorizarea frecventă a INR-ului în timpul și imediat după asocierea ciprofloxacinei cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină, acenocumarol, fenprocumonă sau fluindionă).

### Duloxetină

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

### Ropinirol

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

### Lidocaină

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

### Clozapină

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

### Sildenafil

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

### 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 plasmatice 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 plasmatice de zolpidem, de aceea administrarea concomitentă nu este recomandată.

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

### Sarcina

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

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

### Alăptarea

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

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

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

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente:</b> ≥1/100 și <1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1 000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10 000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Tulburări oculare**</b>			Tulburări vizuale (diplopie)	Tulburări ale percepției culorilor	
<b>Tulburări acustice și vestibulare**</b>			Tinitus (zgomote în urechi) Pierderea auzului/Tulburări de auz		
<b>Tulburări cardiace***</b>			Tahicardie		Aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (raportate predominant la pacienții cu factori de risc de prelungire a QT), prelungirea intervalului QT evidențiată ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
<b>Tulburări vasculare***</b>			Vasodilație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Dispnee (inclusiv stare astmatică)		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Dispepsie Flatulență	Diaree asociată antibioterapiei, inclusiv colita pseudomembranoasă (foarte rar asociată cu deces) (vezi pct. 4.4)	Pancreatită	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creșteri ale transaminazelor Creșteri ale bilirubinei	Insuficiență hepatică Icter colestatic Hepatită	Necroză hepatică (în cazuri foarte rare cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc letal) (vezi pct. 4.4)	

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente:</b> ≥1/100 și <1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1 000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10 000 și < 1/1 000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10 000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecii cutanate Prurit Urticarie	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Peteșii Eritem polimorf Eritem nodos Sindrom Stevens-Johnson (care poate avea risc letal) Necroliză epidermică toxică (care poate avea risc letal)	Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) Reacție alergică la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**</b>		Dureri musculo-scheletale (dureri la nivelul extremităților, dorsalgii, dureri toracice) Artralgie	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și crampe	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendoane (în special a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor miasteniei gravis (vezi pct. 4.4)	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Disfuncție renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo-interstițială		
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**</b>		Astenie Febră	Edem Transpirații (hiperhidroză)		
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Creșterea amilazemiei		INR crescut (la pacienții tratați cu antagoniști de vitamină K)

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

\*\*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

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

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

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

#### Tratament

În afara măsurilor de urgență de rutină, cum este lavajul gastric, urmat de administrarea de cărbune activat, se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv a pH-ului urinar, și acidificarea urinei dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați. Teoretic, antiacidele cu calciu sau magneziu pot reduce absorbția ciprofloxacinei în caz de supradozaj. Prin hemodializă sau dializă peritoneală se elimină numai o cantitate mică de ciprofloxacină (<10%).

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Fluorochinolone, codul ATC: J01MA02.

#### Mecanism de acțiune:

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

#### Relația FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie):

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

Mecanism de rezistență:

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

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

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

Spectrul activității antibacteriene:

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

Recomandări EUCAST

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

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

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

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

Clasificarea speciilor relevante în funcție de sensibilitatea la ciprofloxacina (pentru speciile

*Streptococcus* vezi pct. 4.4)

**SPECII FRECVENT SENSIBILE**

**Microorganisme aerobe Gram-pozitive**

*Bacillus anthracis* (1)

<p><b><u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u></b>  <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></p>
<p><b><u>Microorganismele anaerobe</u></b>  <i>Mobiluncus</i></p>
<p><b><u>Alte microorganismele</u></b>  <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)   <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)   <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)   <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p><b><u>SPECII inconstante sensibile</u></b></p>
<p><b><u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u></b>  <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)   <i>Staphylococcus</i> spp. (2)</p>
<p><b><u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u></b>  <i>Acinetobacter baumannii</i><sup>+</sup>  <i>Burkholderia cepacia</i><sup>+</sup>*  <i>Campylobacter</i> spp.<sup>+</sup>*  <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>*</p>
<p><b><u>Microorganismele anaerobe</u></b>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b><u>MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ</u></b></p>
<p><b><u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u></b>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><b><u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u></b>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><b><u>Microorganismele anaerobe</u></b>  <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i></p>

### **Alte microorganisme**

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

\* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate

+ Rata rezistenței  $\geq 50\%$  în una sau mai multe țări UE

(\\$): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită

(1): S-au efectuat studii la animale la care s-au îndus infecții experimentale prin inhalarea sporilor bacilului antraxului (*Bacillus anthracis*); aceste studii au arătat că tratamentul antibiotic început rapid după expunere previne apariția bolii, dacă tratamentul este efectuat până la scăderea numărului de spori din organism, sub doza de infectare. Utilizarea recomandată la om se bazează în principal pe sensibilitatea *in vitro* și pe datele experimentale la animale, precum și pe datele limitate la om. La adulți, o durată de tratament de două luni cu ciprofloxacina pe cale orală, în doză de 500 mg de două ori pe zi, este considerată eficientă în prevenirea infecțiilor cu antrax la om. Medicul curant trebuie să consulte documentele de referință naționale și/sau internaționale cu privire la tratamentul antraxului.

(2): Stafilococii rezistenți la meticilină *S. aureus* exprimă rezistență concomitentă la fluorochinolone. Rata rezistenței la meticilină este în jur de 20 - 50% printre toate speciile de stafilococi, fiind uzual mai mare în infecții nozocomiale izolate.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

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

Dozele unice de 100 – 750 mg au determinat concentrații serice maxime ( $C_{max}$ ) dependente de doză, cuprinse între 0,56 și 3,7 mg/l. Concentrațiile serice cresc proporțional cu dozele, până la 1000 mg. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70 – 80%.

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

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

dezetilenciprofloxacina (M 1), sulfociprofloxacina (M 2), oxociprofloxacina (M 3) și

formilciprofloxacina (M 4). Metaboliții prezintă o activitate antimicrobiană *in vitro* dar în măsură mai mică decât compusul parental.

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

### Eliminare

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

<b>Eliminarea ciprofloxacinii (% din doză)</b>		
	<b>Administrare orală</b>	
	<b>Urină</b>	<b>Materii fecale</b>
Ciprofloxacină	44,7	25,0
Metaboliți (M <sub>1</sub> - M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

#### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice ale medicamentului la copii și adolescenți sunt limitate.

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

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

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

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

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

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

Tolerabilitate articulară:

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:* povidonă, amidonglicolat de sodiu (tip A), celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu.

*Film:* hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171), propilenglicol.

## **6.2 Incompatibilitati**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*CIPRINOL 250 mg comprimate filmate*

*CIPRINOL 500 mg comprimate filmate*

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

*CIPRINOL 750 mg comprimate filmate*

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

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Krka, d.d., Novo mesto,  
Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

*CIPRINOL 250 mg comprimate filmate*

12125/2019/01

*CIPRINOL 500 mg comprimate filmate*

12126/2019/01

*CIPRINOL 750 mg comprimate filmate*

12127/2019/01-02

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

Data ultimei reînnoiri-Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2021

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