

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CIPRINOL 100 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

CIPRINOL 100 mg/50 ml soluție perfuzabilă

CIPRINOL 200 mg/100 ml soluție perfuzabilă

CIPRINOL 400 mg/200 ml soluție perfuzabilă

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

*Ciprinol, concentrat pentru soluție perfuzabilă, 100 mg/10 ml*

10 ml (o fiolă) concentrat pentru soluție perfuzabilă conțin ciprofloxacina 100 mg sub formă de lactat de ciprofloxacina.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu 0,0124 mg/ml.

*Ciprinol, soluție perfuzabilă, 100 mg/50 ml*

50 ml (un flacon) soluție perfuzabilă conțin ciprofloxacina 100 mg sub formă de lactat de ciprofloxacina.

*Ciprinol, soluție perfuzabilă, 200 mg/100 ml*

100 ml (un flacon) soluție perfuzabilă conțin ciprofloxacina 200 mg sub formă de lactat de ciprofloxacina.

*Ciprinol, soluție perfuzabilă, 400 mg/200 ml*

200 ml (un flacon) soluție perfuzabilă conțin ciprofloxacina 400 mg sub formă de lactat de ciprofloxacina.

Excipient cu efect cunoscut:

	Ciprinol 100 mg/50 ml soluție perfuzabilă	Ciprinol 200 mg/100 ml soluție perfuzabilă	Ciprinol 400 mg/200 ml soluție perfuzabilă
sodiu	175,52 mg	351,03 mg	702,07 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

*Ciprinol, concentrat pentru soluție perfuzabilă, 100 mg/10 ml*

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, de culoare galben – verde.

Ciprinol, soluție perfuzabilă, 100 mg/50 ml  
Ciprinol, soluție perfuzabilă, 200 mg/100 ml  
Ciprinol, soluție perfuzabilă, 400 mg/200 ml  
Soluție perfuzabilă.  
Soluție limpede, de culoare galben – verde.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ciprinol este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1). Înaintea inițierii terapiei, trebuie acordată o atenție specială la informațiile disponibile referitoare la rezistența la ciprofloxacina.

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

#### Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior, provocate de bacterii gram-negative (vezi pct. 4.4):
    - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice,
    - infecții bronhopulmonare în fibroza chistică sau în bronșiectazii,
    - pneumonie.
  - Otită medie supurativă cronică.
  - Exacerbarea acută a sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este provocată 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.
  - Orhiepидidimită, incluzând cazuri provocate de *Neisseria gonorrhoeae*.
  - Boală inflamatorie pelvină, incluzând cazuri provocate de *Neisseria gonorrhoeae*.
  - Infecții ale tractului gastro-intestinal (inclusiv diareea călătorului).
  - Infecții intra-abdominale.
  - Infecții ale pielii și țesuturilor moi, provocate de bacterii gram-negative.
  - Otită externă malignă.
  - Infecții ale oaselor și articulațiilor.
  - 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 bronhopulmonare 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).

Ciprofloxacina poate fi de asemenea utilizat pentru tratamentul infecțiilor severe la copii și adolescenți, când se consideră că este necesar.

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

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

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

După inițierea tratamentului pe cale intravenoasă, se poate trece la administrarea pe cale orală sub formă de comprimate sau suspensie orală, dacă este indicat de contextul clinic și sub supraveghere medicală. Tratamentul pe cale intravenoasă trebuie urmat de administrarea pe cale orală, cât mai curând posibil.

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

Tratamentul infecțiilor datorate unor anumite bacterii (de exemplu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sau *Staphylococci*) pot necesita doze mari de ciprofloxacina și administrarea concomitentă a unui alt medicament antibacterian/altor medicamente antibacteriene corespunzătoare.

Tratamentul unor infecții (de exemplu: boli inflamatorii pelvine, infecții intra-abdominale, infecții la pacienți cu neutropenie severă și infecții musculo-scheletale) 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 eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Infecții ale tractului respirator inferior		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Exacerbarea sinuzitei cronice	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită medie cronică purulentă	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită externă malignă	400 mg de trei ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Infecții ale tractului urinar	Infecții complicate la nivelul tractului urinar și pielonefrită acută	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 zile până la 21 zile; poate fi continuat mai mult de 21 zile în unele circumstanțe specifice (cum sunt abcesele)
	Prostatită	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acută)

<b>Indicații</b>		<b>Doza zilnică în mg</b>	<b>Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)</b>
Infecții ale tractului genital	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 determinată de bacterii patogene, incluzând <i>Shigella spp.</i> , cu excepția <i>Shigella dysenteriae</i> de tip I și tratamentul empiric în diareea călătorilor	400 mg de două ori pe zi	1 zi
	Diaree determinată de <i>Shigella 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 până la 14 zile
Infecții ale pielii și țesuturilor moi		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții osteo-articulare		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei 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.		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei
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.		400 mg de două ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului

#### Copii și adolescenți

<b>Indicații</b>	<b>Doza zilnică în mg</b>	<b>Durata totală a tratamentului (inclusiv potențialul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)</b>
Fibroza chistică	10 mg/kg de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per	10 până la 14

	doză	zile
Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită acută	6 mg/kg de trei ori pe zi până la 10 mg/kg de trei ori pe zi cu un maxim de 400 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 400 mg per doză	60 zile de la confirmarea expunerii la bacilul antraxului
Alte infecții severe	10 mg/kg de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	În funcție de tipul infecțiilor

#### Vârstnici

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

#### Pacienți cu disfuncție renală și hepatică

Dozele inițiale și de menținere recomandate pentru pacienți cu funcție renală alterată:

Clearance-ul creatininei [ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> ]	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 cu hemodializă	> 169	200 – 400 mg la fiecare 24 ore (după dializă)
Pacienți cu dializă peritoneală	> 169	200 – 400 mg la fiecare 24 ore

La pacienții cu funcție hepatică alterată nu este necesară ajustarea dozei.

Nu s-a studiat dozajul la copii cu funcție renală și/sau hepatică alterată.

#### Mod de administrare

Soluția perfuzabilă Ciprinol trebuie inspectată vizual înaintea utilizării. Nu trebuie utilizată dacă este tulbure.

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 Ciprinol 400 mg și 30 minute pentru Ciprinol 200 mg. 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 fluoroquinolone (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-pozitivi și anaerobi

Ciprofloxacina nu este adecvată pentru monoterapia empirică a infecțiilor severe și a infecțiilor mixte care ar putea fi datorate agenților patogeni gram-pozitivi sau anaerobi. În cazul acestor infecții, ciprofloxacina trebuie asociată cu alți agenți antibacterieni adecvați.

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

Nu se recomandă ciprofloxacina pentru tratamentul infecțiilor pneumococice, datorită eficacității scăzute.

##### Infecții ale tractului genital

Orhiepididimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluoroquinolone. 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 îmbunătățire a aspectului clinic după 3 zile de tratament, terapia trebuie reconsiderată.

##### Infecții ale tractului urinar

Rezistența la fluoroquinolone 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 fluoroquinolone a *Escherichia coli*.

##### Infecții intra-abdominale

Există date limitate despre eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul post chirurgical al infecțiilor intraabdominale.

##### Diareea călătorului

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

##### Infecții musculo-scheletale

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

##### Antrax prin inhalare

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

#### Copii și adolescenți

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

S-a demonstrat că ciprofloxacina provoacă artropatii la nivelul articulațiilor de susținere a greutatei 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).

#### Infecții bronhopulmonare în fibroza chistică

Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 5 – 17 ani. Există experiențe mai limitate cu privire la tratamentul copiilor cu vârste 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 rezultatele microbiologice. Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârste cuprinse 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 studiile 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.

#### 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 asemenea reacții, ciprofloxacina trebuie întreruptă și este necesar tratamentul medical.

#### Sistemul musculo-scheletic

În general, ciprofloxacina nu trebuie utilizată la pacienți 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 echilibrului 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.

#### 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 fluoroquinolone, 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 miastenia gravis (vezi pct. 4.8).

#### Anevrism și disecție aortică

Studiile epidemiologice raportează un risc crescut de anevrism și disecție aortică după administrarea de fluorochinolone, în special la populația în vârstă.

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 sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic preexistent și/sau disecție aortică, sau în prezența alți factori sau condiții care predispun la anevrism și disecție aortică (de exemplu, sindromul Marfan, sindrom vascular Ehlers-Danlos, arterită Takayasu, arterită cu celule gigantice, boala Behcet, hipertensiune arterială, ateroscleroză diagnosticată).

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

#### 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).

#### Tulburări vizuale

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

#### Sistemul nervos central

Se cunoaște faptul că chinolonele pot declanșa convulsii sau pot scădea pragul la convulsii. Au fost raportate cazuri de status epilepticus. Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii. Dacă apar convulsii, ciprofloxacina 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.

#### 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 fluorochinolonelor, 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 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.

#### Sistemul gastro-intestinal

Medicul trebuie informat în cazul în care pacientul prezintă diaree severă și persistentă în timpul tratamentului sau după tratament (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), deoarece acest simptom poate indica o colită asociată cu antibioticul (afecțiune care 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 se va începe 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 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 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 glucozo-6-fosfatdehidrogenazei

Reacțiile hemolitice au fost raportate la pacienți cu deficiența de glucozo-6-fosfatdehidrogenază. 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 rezistență la ciprofloxacina trebuie izolate, cu sau fără o suprainfecție clinic 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 special în cazul infecțiilor provocate de specii de *Staphylococcus* și *Pseudomonas*.

### Citocrom P450

Ciprofloxacina inhibă CYP1A2 și în consecință poate provoca creșterea concentrației serice a medicamentelor metabolizate de această enzimă (de exemplu teofilină, clozapină, olanzapină, ropinirol, tizanidină, duloxetină, agomelatină), administrate concomitent. 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 în cazul teofilinei (vezi pct. 4.5).

### Metotrexat

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

### Interacțiuni cu teste de laborator

Activitatea ciprofloxacinei împotriva *Mycobacterium tuberculosis* ar putea determina negativarea testelor bacteriologice, datorită unei activități moderate *in vitro* a ciprofloxacinei asupra anumitor specii de micobacterii.

### Reacții la nivelul locului injectării

S-au raportat reacții locale la nivelul locului de administrare intravenoasă după administrarea de ciprofloxacina pe cale intravenoasă. Aceste reacții sunt mai frecvente dacă timpul de perfuzie este de  $\leq$  30 minute. 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.

### Informații importante privind unele componente ale Ciprinol

Concentratul pentru soluție perfuzabilă conține sub 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, de aceea se poate spune ca este "fără sodiu". Ciprinol 100 mg / 50 ml soluție perfuzabilă conține sodiu 175,52 mg per flacon (3,51 mg per ml), echivalentul a 8,78% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ciprinol 200 mg / 100 ml soluție perfuzabilă conține sodiu 351,03 mg per flacon (3,51 mg per ml), echivalentul a 17,55% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ciprinol 400 mg / 200 ml soluție perfuzabilă conține sodiu 702,07 mg per flacon (3,51 mg per ml), echivalentul a 35,1% din doza zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza zilnică maximă de sodiu din acest medicament este echivalentă cu 105,3% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Se consideră că Ciprinol conține o cantitate mare de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în special de persoanele cu regim alimentar hiposodat.

## **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).

#### *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 (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  $C_{max}$  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 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, putând duce la concentrații plasmatice crescute ale metotrexatului. Aceasta ar putea crește riscul reacțiilor toxice asociate cu metotrexatul. În consecință, utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

#### *Teofilină*

Administrarea concomitentă a Ciprinol și teofilinei poate provoca 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 xantini*

S-au raportat creșteri ale concentrațiilor serice ale derivaților xantini în cazul administrării concomitente a ciprofloxacinei și cafeinei sau pentoxifilinei (oxpentifilinei).

#### *Fenitoină*

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

#### *Ciclosporină*

La administrarea concomitentă de ciprofloxacina 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 a ciprofloxacinei și un antagonist al vitaminei K poate crește efectele anticoagulante ale acestuia. S-a raportat un număr mare de cazuri de creștere a activității anticoagulantelor orale la pacienții la care s-au administrat antibiotice, inclusiv fluorochinolone. Factorii de risc pot varia în funcție de stările infecțioase, vârsta și starea generală a pacientului. În aceste circumstanțe este dificil să se evalueze contribuția ciprofloxacinei la modificarea INR-ului (*international normalised ratio*/raportul internațional normalizat). 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 a ropinirolului și ciprofloxacinei, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2, poate determina creșterea C<sub>max</sub> și ASC ale ropinirolului cu 60% și respectiv 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 voluntarii sănătoși s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de lidocaină și ciprofloxacina, 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*

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 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<sub>max</sub> 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 cu privire la femeile 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 animale tinere și în condiții prenatale la animale expuse la chinolone. În consecință nu se poate exclude faptul că medicamentul ar putea 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, Ciprinol poate afecta timpul de reacție. În consecință, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

## 4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) sunt greață, diaree, vărsături, creșterea tranzitorie a transaminazelor, erupții cutanate și reacții la nivelul locului injectării și perfuziei.

În continuare sunt prezentate RAM derivate din studiile clinice și din supravegherea după introducerea Ciprinol 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.

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente:</b> ≥1/100 și <1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10000 și < 1/1000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10000	<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 (risc vital) Deprimarea măduvei osoase (risc vital)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții alergice Edem alergic/edem angioneurotic	Reacții anafilactice șoc anafilactic (risc vital) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
<b>Tulburări endocrine</b>					Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Anorexie	Hiperglicemie Hipoglicemie (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>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente:</b> ≥1/100 și <1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10000 și < 1/1000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<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 ale sensibilității olfactive Hiperestezie Hipertensiune intracraniană și pseudotumoră cerebrală	Neuropatie periferică, polineuropatie (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări oculare**</b>			Tulburări vizuale	Tulburări ale percepției culorilor	
<b>Tulburări acustice și vestibulare**</b>			Tinnitus (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), prelungire a intervalului QT, evidențiată ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
<b>Tulburări vasculare</b>			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Dispnee (inclusiv stare astmatică)		

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente:</b> ≥1/100 și <1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10000 și < 1/1000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<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 Hepatită (neinfecțioasă)	Necroză hepatică (foarte rar cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc vital) (vezi pct. 4.4)	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate Prurit Urticarie	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Peteșii Eritem multiform minor Eritem nodos Sindrom Stevens-Johnson (cu posibil risc vital) Necroliză toxică epidermică (cu posibil risc vital)	Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), reacție alergică la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale osului**</b>		Durere musculo-scheletală (durerea extremităților, a spatelui, durere în piept) Artralgie	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și crampe	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendon (mai ales a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor de miastenia gravis (vezi pct. 4.4)	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Insuficiență renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo-interstițială		

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente:</b> ≥1/100 și <1/10	<b>Mai puțin frecvente:</b> ≥ 1/1000 și < 1/100	<b>Rare:</b> ≥ 1/10000 și < 1/1000	<b>Foarte rare:</b> < 1/10000	<b>Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)</b>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**</b>	Reacții la nivelul locului de injectare sau perfuzare (numai pentru administrarea intravenoasă)	Durere nespecifică Sensație generală de rău Febră	Edem Transpirație (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 în timpul perioadei de după punerea pe piață a medicamentului și au fost observate predominant la pacienți 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)

Următoarele reacții adverse au fost mai frecvente la subgrupurile de pacienți care au primit tratament pe cale intravenoasă sau la care s-a administrat tratament secvențial (intravenos, apoi oral):

Frecvente	Vărsături, creșteri tranzitorii ale transaminazelor, erupții cutanate
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, trombocitemie, confuzie și dezorientare, halucinații, parestezie și disestezie, convulsii, vertij, tulburări vizuale, surditate, tahicardie, vasodilatație, hipotensiune arterială, insuficiență hepatică tranzitorie, icter colestatic, insuficiență renală, edem
Rare	Pancitopenie, aplazie medulară, șoc anafilactic, reacții psihotice, migrenă, tulburări olfactive, tulburări auditive, vasculită, pancreatită, necroză hepatică, peteșii, ruptură de tendon

### Copii și adolescenți

Frecvența artropatiei, menționată mai sus, se referă la datele obținute în studii 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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

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 provoacă insuficiență renală acută.

Simptomele supradozajului constau în: amețeală, tremor, cefalee, fatigabilitate, convulsii, halucinații, confuzie, disconfort abdominal, funcție renală și hepatică afectată și de asemenea 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 antibacteriene, codul ATC: J01MA02.

#### Mecanism de acțiune:

Fiind un medicament din grupa fluorochinolone 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/farmacodinamică)

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 curba concentrației plasmatice (ASC) și CMI.

#### Mecanism de rezistență:

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

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)

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

*Yersinia pestis*

**Microorganismele anaerobe**

*Mobiluncus*

**Alte microorganismele**

*Chlamydia trachomatis* (\$)

*Chlamydia pneumoniae* (\$)

*Mycoplasma hominis* (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

**SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ AR PUTEA FI O PROBLEMĂ**

**Microorganismele aerobe gram-pozitive**

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus spp.* (3)

**Microorganismele aerobe gram-negative**

*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>

*Burkholderia cepacia*<sup>+</sup>\*

*Campylobacter spp.*<sup>+</sup>\*

*Citrobacter freundii*\*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Morganella morganii*\*

*Neisseria gonorrhoeae*\*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*\*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*\*

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens*\*

**Microorganismele anaerobe**

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

**MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ**

**Microorganismele aerobe gram-pozitive**

*Actinomyces*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

**Microorganismele aerobe gram-negative**

*Stenotrophomonas maltophilia*

### **Microorganismele anaerobe**

*Cu excepția celor enumerate mai sus*

### **Alte microorganismele**

*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 intermediară naturală în absența mecanismelor de rezistență dobândită

(1): S-au efectuat studii la animale la care s-au indus infecții experimentale prin inhalarea sporilor bacilului antraxului (*Bacillus anthracis*); aceste studii au arătat că tratamentul antibiotic început 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.

(2): Vezi pct. 4.4

(3): Stafilococii rezistenți la meticilină *S.aureus* exprimă rezistență concomitentă la fluoroquinolone.

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 în perfuzie intravenoasă a ciprofloxacinei, media concentrațiilor serice maxime a fost obținută la sfârșitul perfuziei. Farmacocinetica ciprofloxacinei a fost lineară pentru un interval de dozaj de până la 400 mg administrate intravenos.

Compararea parametrilor farmacocinetici rezultați după un tratament intravenos de două și de trei ori pe zi, nu a evidențiat acumularea ciprofloxacinei și a metaboliților acesteia.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost echivalentă pentru o perfuzie 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.

O perfuzie intravenoasă timp de 60 minute a 400 mg ciprofloxacina la fiecare 12 ore și o doză orală de 500 mg la fiecare 12 ore au fost bioechivalente din punct de vedere al ASC.

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.

O perfuzie intravenoasă a 400 mg ciprofloxacina timp de 60 minute la fiecare 8 ore și o doză orală de 750 mg la fiecare 12 ore sunt echivalente din punct de vedere al ASC.

### Distribuție

Legarea ciprofloxacinei de proteine este scăzută (20 - 30%) și substanța 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 bioptic), sinusurile și leziunile inflamatorii (lichid vezical indus de cantaridină) 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:

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

Se cunoaște faptul că ciprofloxacina este un inhibitor moderat al izo-enzimelor CYP 450 1A2.

#### Eliminare

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

Eliminarea ciprofloxacinei (% din doză)	Administrare intravenoasă	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliți (M <sub>1</sub> - M <sub>4</sub> )	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. Funcția renală sever afectată duce la creșterea timpului de înjumătățire 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<sub>max</sub> și ASC nu au fost dependente de vârstă (la vârste de peste 1 an). S-a observat o creștere nesemnificativă a C<sub>max</sub> și ASC după doze multiple (10 mg/kg de trei ori pe zi).

La 10 copii cu sepsis sever, cu vârste sub 1 an, C<sub>max</sub> a fost de 6,1 mg/l (cu limite între 4,6 – 8,3 mg/l), după o perfuzie intravenoasă de 1 oră, cu un nivel de dozaj 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 doze terapeutice. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la copii și adolescenți cu infecții diferite, timpul mediu de înjumătățire 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.

Ca și în cazul altor chinolone, ciprofloxacina are efect fototoxic la animale, la niveluri 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 greutateii, la animale imature. Gradul distrugerii cartilajului variază în

funcție de vârstă, specii și doză; distrugerea poate fi redusă prin eliberarea articulației de greutatea respectivă. Studiile la animale 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**

*Ciprinol concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Acid lactic

Edetat disodic

Acid clorhidric concentrat (E507) pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile.

*Ciprinol soluție perfuzabilă*

Lactat de sodiu

Clorură de sodiu

Acid clorhidric concentrat (E507) pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

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

Cu excepția cazului în care compatibilitatea cu alte soluții/medicamente injectabile a fost confirmată, soluția perfuzabilă trebuie administrată întotdeauna separat. Semnele vizibile de incompatibilitate sunt, de exemplu, precipitarea, aspectul turbure și modificarea culorii.

Incompatibilitatea apare în cazul tuturor soluțiilor perfuzabile/medicamentelor injectabile care sunt instabile din punct de vedere fizic sau chimic la pH-ul soluțiilor (de exemplu, peniciline, heparină), în special în combinație cu soluții ajustate la un pH alcalin (pH-ul soluției perfuzabile de ciprofloxacina: 3,9-4,5).

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

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

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

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

*Ciprinol 100 mg/10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă*

Cutie cu 5 fiole de sticlă incoloră a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 50 fiole din sticlă incoloră a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

*Ciprinol 100 mg/50 ml soluție perfuzabilă*

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră cu 50 ml soluție perfuzabilă.

*Ciprinol 200 mg/100 ml soluție perfuzabilă*

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră cu 100 ml soluție perfuzabilă.

*Ciprinol 400 mg/200 ml soluție perfuzabilă*

Cutie cu un flacon de sticlă incoloră cu 200 ml soluție perfuzabilă.

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

Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat după preparare.

Soluția perfuzabilă este compatibilă cu soluția de ser fiziologic, soluția Ringer, soluția Hartmann (Ringer lactat), soluția de glucoză 5% sau 10%, soluția de fructoză 10% și soluția de glucoză 5% cu NaCl 0,225% sau NaCl 0,45%.

Înainte de administrare, concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat cu o cantitate adecvată de soluție perfuzabilă. Volumul minim este de 50 ml.

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

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12195/2019/01-02  
12196/2019/01  
12197/2019/01  
12198/2019/01

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

Data ultimei reînnoiri: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019

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