

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciprocin 250 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ciprofloxacina 250 mg sub formă de clorhidrat de ciprofloxacina 291,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 11,2 mm, inscripționate cu E171 pe una din fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ciprocin comprimate filmate este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții necomplicate și complicate, incluzând infecții severe provocate de microorganisme sensibile la ciprofloxacina (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-negativ (vezi pct. 4.4):
  - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice,
  - infecții bronhopulmonare la pacienții cu fibroza chistică sau în bronșiectazie,
  - pneumonie.
- Otită medie cronică purulentă.
- Exacerbarea sinuzitei cronice, în special dacă aceasta este determinată de bacterii Gram-negativ.
- Infecții ale tractului urinar.
- Uretrită gonococică și cervicită.
- Orhiepididimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.
- Boală inflamatorie pelvină, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.

În cazul infecțiilor tractului genital menționate anterior, când se suspectează sau se cunoaște că sunt determinate de *Neisseria gonorrhoeae*, este foarte important să se obțină informații locale despre prevalența rezistenței la ciprofloxacină și să se confirme susceptibilitatea prin teste microbiologice.

- Infecții ale tractului gastro-intestinal (inclusiv diareea călătorului).
- Infecții intra-abdominale.
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, determinate de bacterii Gram-negativ.
- Otită externă malignă.
- Infecții ale oaselor și articulațiilor.
- Tratatamentul infecțiilor la pacienții neutropenici.
- Profilaxia infecțiilor la pacienții neutropenici.
- Profilaxia infecțiilor invazive determinate de *Neisseria meningitidis*.
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ)
- Cistită acută necomplicată

În cistita acută necomplicată, Ciprocin trebuie utilizat 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

#### Copii și adolescenți

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

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

Tratatamentul 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 ciprofloxacină a microorganismului(elor) etiologice, de funcția renală a pacientului și greutatea corporală la copii și adolescenți.

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

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

#### Adulți

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv potențialul 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	Exacerbare 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	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 necomplicată	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	500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	2 – 4 săptămâni (acută) până la 4 – 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	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 potențialul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
	bacteriilor Gram-negativ		
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 ale oaselor și articulațiilor		500 mg de două ori pe zi până la 750 mg de două ori pe zi	maximum 3 luni
Infecții sau profilaxia infecțiilor la pacienții neutropenici 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 potențialul 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 ale tractului urinar și pielonefrită	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	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

mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată.		
Alte infecții severe	20 mg/kg de două ori pe zi cu un maxim de 750 mg per doză	În funcție de tipul infecțiilor

### Pacienți vârstnici

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

### 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 dozaajul 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.

Dozaajul 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 pacienți 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 excipienți (vezi pct. 6.1).
- Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și tizanidină (vezi pct. 4.5).

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

#### 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-pozitiv 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

Orhiepididimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi determinate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluorochinolone. Ciprofloxacina poate fi administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate, numai dacă prezența sușelor de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la ciprofloxacina a fost exclusă. Dacă nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

#### Infecții de tract urinar

Rezistența la fluoroquinolone pentru *Escherichia coli* - cel mai frecvent întâlnit agent patogen implicat în infecțiile tractului urinar - variază în întreaga Uniune Europeană. Prescripții sunt sfătuiți să țină seama de prevalența locală a rezistenței la *Escherichia coli* la fluorochinolone.

Tratamentul cu doză unică de ciprofloxacina care poate fi utilizat în cistita necomplicată la femeile aflate în perioada de pre-menopauză este de așteptat aibă o eficacitate mai mică decât tratamentul de lungă durată. Acest lucru este cu atât mai mult de luat în considerare având în vedere creșterea nivelului de rezistență a *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.

#### *Infecțiile bronhopulmonare din fibroza chistică*

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

#### *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.

Utilizarea Ciprocin 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 Ciprocin trebuie inițiat numai în absența unor opțiuni alternative de tratament și după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu (vezi și pct. 4.3).

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

#### *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 Ciprocin 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.

### 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 Ciprocin 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 de vedere

Dacă în timpul tratamentului cu ciprofloxacina este afectată vederea sau dacă apar oricare alte tulburări la nivelul ochilor (inflamație, durere oculară ce se poate accentua la lumina sau la efortul de a citi, lăcrimare), trebuie consultat imediat medicul oftalmolog (vezi pct. 4.8).

### 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).

### Sistemul nervos central

Chinolonele sunt cunoscute că pot declanșa crize convulsive sau pot scădea pragul convulsivant. 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 un comportament în care bolnavul își poate pune viața în pericol. 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.).

### Tulburări cardiace

Trebuie să se acorde atenție atunci când se utilizează fluoroquinolone, inclusiv ciprofloxacina, la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum ar fi, de exemplu:

- sindromul QT lung congenital
- utilizarea concomitentă de medicamente despre care se știe că prelungeste intervalul QT (de exemplu, anti-aritmice din clasele I și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice)
- dezechilibru electrolitic necorectat (de exemplu, hipokaliemie, hipomagneziemie)
- boli cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie, torsada vârfurilor)

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mai sensibili la medicamentele care prelungesc intervalul QT. Prin urmare, trebuie să aveți grijă atunci când se utilizează fluoroquinolone, inclusiv ciprofloxacina, la aceste categorii de pacienți (vezi pct. 4.2 Pacienți vârstnici, secțiunea 4.5, secțiunea 4.8 și 4.9).

### Anevrism aortic și disecție de aortă

Studiile epidemiologice raportează o creștere a riscului de anevrism și disecție de aortă după administrarea de fluorochinolone, în special la populația în vârstă.

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de boală anevrismală sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic și/sau disecție de aortă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni predispozante la anevrism sau disecție de aortă ( de



exemplu, sindrom Marfan, sindrom Ehlers-Danlos- forma vasculară, arterită Takayasu, arterită cu celule gigante, boala Behcet, hipertensiune arterială, ateroscleroză cunoscută).

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

#### Oscilații ale glicemiei

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

#### 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 în mare parte excretată nemetabolizată prin calea renală, este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală afectată, așa cum este descris în secțiunea 4.2, pentru a evita creșterea reacțiilor adverse la medicamente datorită acumulării de ciprofloxacina.

#### 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 benefic. În acest caz, trebuie monitorizată eventuala apariție a hemolizei.

#### Rezistență

Isolarea 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, ropinirol, tizanidină). 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.

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

#### Efectele altor medicamente asupra ciprofloxacinei:

##### 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), 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 numai de băuturi cu supliment de minerale (de exemplu lapte, iaurt, suc de portocale cu supliment de calciu) și ciprofloxacina, deoarece absorbția ciprofloxacinei poate fi redusă.

##### Medicamente care prelungesc intervalul QT

Ciprofloxacina, la fel ca alte fluorochinolone, trebuie utilizată cu prudență la pacienții care primesc medicamente care prelungesc intervalul QT (de exemplu, anti-aritmice de clasă IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice) (vezi pct. 4.4.).

##### Probenecid

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

##### Metoclopramid

Metoclopramidul accelerează absorbția ciprofloxacinei (pe cale orală) acest lucru conducând la atingerea concentrațiilor plasmatiche maxime într-un timp mai scurt. Nu s-a observat niciun efect asupra biodisponibilității ciprofloxacinei.

##### Omeprazol

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

#### 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 plasmatice 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

O creștere tranzitorie a concentrației de creatinină serică a fost observată atunci când medicamente care conțin ciprofloxacină și ciclosporină au fost administrate simultan. Prin urmare, este necesar să se efectueze frecvent (de două ori pe săptămână) controlul concentrațiilor serice de creatinină la acești pacienți.

#### Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină și warfarină poate amplifica efectele anticoagulante ale warfarinei. 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 după întreruperea administrării concomitente de ciprofloxacină și anticoagulante orale.

#### Glibenclamid

În cazuri particulare, administrarea concomitentă de medicamente care conțin ciprofloxacină și glibenclamidă poate intensifica acțiunea glibenclamidei (hipoglicemie).

#### Duloxetina

În studiile clinice, s-a demonstrat că utilizarea concomitentă a duloxetinei cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP450 1A2, cum ar fi fluvoxamina, poate duce la o creștere a ASC și a C<sub>max</sub> a duloxetinei. Deși nu sunt disponibile date clinice cu privire la o posibilă interacțiune cu ciprofloxacină, efecte similare pot fi așteptate la administrarea concomitentă (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<sub>max</sub> 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 ciprofloxacina (vezi pct. 4.4).

#### *Lidocaină*

La subiecții sănătoși s-a demonstrat că utilizarea concomitentă de medicamente care conțin lidocaină cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP450 1A2, reduce clearance-ul lidocainei intravenoase cu 22%. Deși tratamentul cu lidocaină a fost bine tolerat, o posibilă interacțiune cu ciprofloxacina asociată cu reacții adverse poate apărea la administrarea concomitentă.

#### 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<sub>max</sub> și ASC pentru sildenafil au crescut aproximativ de două ori la subiecți sănătoși după o doză orală de 50 mg administrată concomitent cu ciprofloxacina de 500 mg. Prin urmare, asocierea trebuie utilizată cu precauție, la prescripția de ciprofloxacina concomitent cu sildenafil trebuind să fie luat în considerare raportul risc/beneficiu.

#### *Agomelatina*

În studiile clinice, s-a demonstrat că fluvoxamina, ca inhibitor puternic al izoenzimei CYP450 1A2, inhibă în mod semnificativ metabolismul agomelatinei, ceea ce duce la o creștere de 60 de ori a expunerii la agomelatina. Deși nu sunt disponibile date clinice pentru o posibilă interacțiune cu ciprofloxacina, un inhibitor moderat al CYP450 1A2, se pot aștepta efecte similare la administrarea concomitentă („Citocrom P450” în secțiunea 4.4).

#### *Zolpidem*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina poate crește nivelul sanguin de zolpidem, de aceea nu este recomandată utilizarea concomitentă.

### **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 Ciprocin 250 mg (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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente: >1/100 și <1/10	Mai puțin frecvente: > 1/1000 și < 1/100	Rare: > 1/10000 și < 1/1000	Foarte rare: < 1/10000	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Suprainfecții micotice	Colită asociată cu antibioticul (potențial letală în cazuri foarte rare) (vezi pct. 4.4)		
Tulburări hematologice și limfatice		Eozinofilie	Leucopenie Anemie Neutropenie Leucocitoză Trombocitopenie Trombocitemie	Anemie hemolitică Agranulocitoză Pancitopenie (cu risc letal) Aplazie medulară (cu risc letal)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice Edem alergic/edem angioneurotic	Reacții anafilactice șoc anafilactic (cu risc letal) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	Hiperglicemie		
Tulburări endocrine					Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări psihice		Hiperactivitate / agitație psihomotorie	Confuzie și dezorientare Reacție de	Reacții psihotice (vezi pct. 4.4)	

			anxietate Vise anormale Depresie Halucinații		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli Tulburări ale somnului Tulburări ale sensibilității gustative (disgeuzie)	Parestezie și disestezie Hipoestezie Tremor Convulsii (vezi pct. 4.4) Vertij	Migrenă Tulburări de coordonare Tulburări de mers Tulburări olfactive Hiperestezie Hipertensiune intracraniană	Neuropatie periferică (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare			Tulburări vizuale	Tulburări ale percepției culorilor	
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus (zgomote în urechi) Pierderea auzului / Tulburări de auz		
Tulburări cardiace			Tahicardie		Aritmie ventriculară, Alungirea intervalului QT, torsada vârfurilor*
Tulburări vasculare			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee (inclusiv stare astmatică)		

Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastro-intestinale și abdominale Dispepsie Flatulență		Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare		Creșteri ale transaminazelor Creșteri ale bilirubinei	Insuficiență hepatică Icter colestatic Hepatită	Necroză hepatică (în cazuri foarte rare cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc letal) (vezi pct. 4.4)	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit Urticarie	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Peteșii Eritem polimorf Eritem nodos Sindrom Stevens-Johnson (care poate avea risc letal) Necroliză epidermică toxică (care poate avea risc letal)	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletale (dureri la nivelul extremităților, dorsalgii, dureri toracice) Artralgie	Mialgie Artrită Creșterea tonusului muscular și crampe	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendoane (în special a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor miasteniei gravis (vezi pct. 4.4)	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disfuncție renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo-interstițială		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie Febră	Edem Transpirații (hiperhidroză)		

<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Creșterea amilazei serice		Creșterea INR-ului la pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei 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).

#### Copii și adolescenți

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

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**

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.

În afara măsurilor de urgență de rutină, 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. Antiacide care conțin calciu sau magneziu pot reduce teoretic absorbția ciprofloxacinei în supradoze.

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

În caz de supradozaj, trebuie aplicat tratamentul simptomatic. Monitorizarea ECG ar trebui să fie efectuată, din cauza posibilității de prelungire a intervalului QT.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**



Grupa farmacoterapeutică: Fluorochinolone, codul ATC: J01MA02.

Mecanism de acțiune:

Fiind un medicament din grupa fluorochinolonei antibacteriene, acțiunea bactericidă a ciprofloxacinei este rezultatul inhibării atât a topoisomazei de tip II (ADN-giraza), cât și a topoisomazei 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 topoisomazei 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)

<b>SPECII FRECVENT SENSIBILE</b>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitive</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Mobiluncus</i> <i>Alte microorganismele</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECII INCONSTANT SENSIBILE</b>
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) <u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <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> *

<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ</b>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i>
<u>Alte microorganisme</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate</p> <p>+ Rata rezistenței <math>\geq 50\%</math> în una sau mai multe țări UE</p> <p>(\$): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită</p> <p>(1): S-au efectuat studii la animale la care s-au indus infecții experimentale prin inhalarea sporilor bacilului antraxului (<i>Bacillus anthracis</i>); aceste studii au arătat că tratamentul antibiotic început rapid după expunere previne apariția bolii, dacă tratamentul este efectuat până la scăderea numărului de spori din organism, sub doza de infectare. Utilizarea recomandată la om se bazează în principal pe sensibilitatea <i>in vitro</i> și pe datele experimentale la animale, precum și pe datele limitate la om. La adulți, o durată de tratament de două luni cu 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.</p> <p>(2): Vezi pct. 4.4</p>

## 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 plasmatice 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 plasmatice.

### 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.

	Eliminarea ciprofloxacinei (% din doză)	
	Administrare orală	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacina	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 și oră și clearance-ul general total este cuprins între 480 – 600 ml/kg și oră. Ciprofloxacina este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. În caz de insuficiență renală severă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciprofloxacinei este prelungit până la aproximativ 12 ore.

Clearance-ul non-renal al ciprofloxacinei se datorează în principal secreției trans-intestinale active, dar și metabolizării. 1% din doză se elimină pe cale biliară. Ciprofloxacina 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 doza de 10 mg/kg și de 7,2 mg/l (interval: 4,7 – 11,8 mg/l) pentru copii cu vârsta între 1 și 5 ani. Valorile ASC au fost de 17,4 mg\*h/l (interval: 11,8 - 32,0 mg\*h/l) și 16,5 mg\*h/l (interval: 11,0 - 23,8 mg\*h/l) la cele două grupe de vârstă.

Aceste valori se încadrează în intervalul raportat pentru adulți, la doze terapeutice. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la copii și 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, ciprofloxacina 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 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 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, ciprofloxacina 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

Amidon de porumb,  
Celuloză microcristalină,  
Benzoat de sodiu (E 211),  
Talc purificat,  
Stearat de magneziu,  
Dioxid de siliciu coloidal,

Film

Hipromeloză 2910,  
Macrogol 20000,  
Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

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

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

Fără cerințe speciale.

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

E.I.P.I.CO MED S.R.L.  
B-dul Unirii Nr. 6, Bloc 8C, Scara 1, Etaj 3, Ap. 9,  
Sector 4, București, România

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

12331/2019/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2019

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