

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciprofloxacină Zentiva 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (o fiolă) conțin ciprofloxacină 100 mg, sub formă de lactat de ciprofloxacină 127 mg.

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ciprofloxacină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție incoloră, limpede, lipsită de particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ciprofloxacină Zentiva 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat în tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1). Înainte de inițierea terapiei, o atenție specială trebuie acordată informațiilor disponibile privind rezistența la ciprofloxacină.

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

#### Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior determinate de bacterii Gram-negativ:
  - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice; Ciprofloxacină Zentiva trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice.
  - infecții bronhopulmonare din fibroza chistică sau bronșiectazii;
  - pneumonie;
- Otită medie cronică purulentă;
- Exacerbare acută a sinuzitei cronice, mai ales dacă aceasta este produsă de bacterii Gram-negativ;
- Cistita acută necomplicată; Ciprofloxacină Zentiva trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul cistitei acute necomplicate;
- Pielonefrită acută;
- Infecții complicate ale tractului urinar;
- Prostatită bacteriană;
- Orhiepididimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*;
- Boală inflamatorie pelvină, inclusiv cazurile 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 la nivelul oaselor și articulațiilor;
- Ciprofloxacina poate fi utilizată în abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).

#### Copii și adolescenți

- Infecțiile bronhopulmonare determinate de *Pseudomonas aeruginosa* la pacienți cu fibroză chistică;
- Infecții complicate la nivelul tractului urinar și pielonefrită acută;
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratament curativ).

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

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

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

### Doze

Doza depinde de indicația clinică, severitatea și localizarea infecției, de sensibilitatea la ciprofloxacina a microorganismului(elor) etiologic(e), de 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 determinate de anumite bacterii (de exemplu: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sau *Staphylococci*) poate necesita doze mari de ciprofloxacina și administrarea concomitentă a altor medicamente antibacteriene adecvate.

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

### Adulți

<b>Indicații</b>	<b>Doza zilnică în mg</b>	<b>Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)</b>
Infecții ale căilor respiratorii inferioare	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile

Indicații		Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Infecții ale căilor respiratorii superioare	Exacerbări acute ale sinuzitei cronice	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otita medie cronică purulentă	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otita externă malignă	400 mg de 3 ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Infecțiile de tract urinar	Cistita acută necomplicată Infecții complicate ale tractului urinar Pielonefrita acută	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 21 zile, se poate continua mai mult de 21 de zile în anumite circumstanțe (cum sunt abcesele)
	Prostatita bacteriană	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acută)
Infecțiile de tract genital	Orhiepидidimita și boala inflamatorie pelvină	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 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 2 ori pe zi	1 zi
	Diareea determinată de <i>Shigella dysenterie</i> de tip 1	400 mg de 2 ori pe zi	5 zile
	Diareea produsă de <i>Vibrio cholera</i>	400 mg de 2 ori pe zi	3 zile
	Febra tifoidă	400 mg de 2 ori pe zi	7 zile
	Infecțiile intra-abdominale cu bacterii Gram-negativ	400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	5 până la 14 zile
Infecții ale pielii și țesuturilor moi		400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții la nivelul oaselor și articulațiilor		400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	maximum 3 luni
Abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană (tratamentul sau profilaxia infecțiilor la pacienții neutropenici). Ciprofloxacina trebuie administrată în asociere cu un alt antibiotic/alte antibiotice, conform recomandărilor oficiale.		400 mg de 2 ori pe zi, până la 400 mg de 3 ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei

Indicații	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
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 2 ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la <i>Bacillus anthracis</i>

### Copii și adolescenți

Indicație	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (inclusiv eventualul tratament parenteral inițial cu ciprofloxacina)
Fibroza chistică (infecții bronhopulmonare determinate de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	10 mg/kg de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	10 până la 14 zile
Infecțiile complicate la nivelul tractului urinar și pielonefrita 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 <i>Bacillus anthracis</i>
Alte infecții severe	10 mg/kg de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	În funcție de tipul infecției

### Pacienți vârstnici

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

### Insuficiență renală și hepatică

Dozele recomandate de inițiere și de întreținere, pentru pacienții cu insuficiență renală:

Clearance al creatininei [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Creatinină serică [μmol/l]	Doza intravenoasă [mg]
>60	<124	Vezi doza uzuală
30-60	124 - 168	200-400 mg la fiecare 12 ore
<30	>169	200-400 mg la fiecare 24 ore

Pacienți 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 insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

Doza la copiii cu insuficiență renală și/sau hepatică nu a fost studiată.

#### Mod de administrare

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 ciprofloxacina 400 mg și 30 minute pentru ciprofloxacina 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).**

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

**La pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluoroquinolone, indiferent de vârsta acestora și de factorii de risc preexistenți, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (care persistă timp de luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Administrarea ciprofloxacinei trebuie oprită imediat, la primele semne sau simptome ale unei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant pentru recomandări.**

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

Ciprofloxacina nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor severe și a infecțiilor mixte 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 în infecțiile streptococice, din cauza eficacității scăzute.

##### **Infecții ale tractului genital**

Orhiepididimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi determinate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistentă la fluoroquinolone. 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.

##### **Infecțiile intra-abdominale**

Datele privind eficacitatea ciprofloxacinei în tratamentul infecțiilor intra-abdominale post-chirurgicale sunt limitate.

### Diareea călătorului

Alegerea ciprofloxacinei trebuie să ia în considerare informațiile privind rezistența la ciprofloxacină 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 ciprofloxacină 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 (Ciprofloxacină: 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 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. Experiența privind tratamentul copiilor cu vârsta între 1 și 5 ani este mult limitată.

### Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită

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

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

### Alte infecții severe specifice

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

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

### Hipersensibilitate

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

### Aparatul musculo-scheletic

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

### *Tendinită și ruptură de tendon*

Tendinita și ruptura de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Ahile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterală, poate surveni în primele 48 ore de la inițierea tratamentului cu chinolone și fluorochinolone, apariția acestora fiind raportată chiar și timp de până la câteva luni de la oprirea tratamentului. Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organ solid și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. Prin urmare, utilizarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată (vezi pct. 4.8).

**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).

### *Fotosensibilitate*

S-a demonstrat că ciprofloxacina determină reacții de fotosensibilitate. Pacienții tratați cu 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 de vedere*

Dacă este afectată vederea sau apar orice alte efecte asupra ochilor, trebuie consultat imediat un medic oftalmolog.

### *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.

### *Neuropatie periferică*

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

### *Tulburări cardiace*

Deoarece ciprofloxacina este asociată cu cazuri de alungire a intervalului QT (vezi pct. 4.8), tratamentul pacienților cu risc de aritmie de tipul torsada vârfurilor trebuie efectuat cu precauție.

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

Conform studiilor epidemiologice se raportează un risc crescut de disecție și aneurisme de aortă, mai ales la pacienții vârstnici, și de regurgitare la nivelul valvei aortice și valvei mitrale după administrarea de fluorochinolone. S-au raportat cazuri de disecție și aneurisme de aortă, uneori complicate de ruptură (inclusiv cazuri letale), precum și cazuri de regurgitare la nivelul unei valve cardiace/incompetență a uneia dintre valvele cardiace la pacienții cărora li s-au administrat fluorochinolone (vezi pct. 4.8)..

De aceea, fluorochinolonele trebuie utilizate numai după o atentă evaluare beneficiu-risc și după evaluarea altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale de aneurism ori de boală congenitală de valvă cardiacă sau la cei cu antecedente de diagnostic de aneurism și/sau disecție de aortă ori boală valvulară cardiacă sau în prezența altor factori de risc sau afecțiuni care determină predispoziție pentru apariția

- atât a unui aneurism și a unei disecții de aortă, cât și a regurgitării la nivelul unei valve cardiace /incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, precum sindrom Marfan sau sindrom Ehlers-Danlos de tip vascular, sindrom Turner, arterită Takayasu, arterită cu

celule gigante, boală Behcet, hipertensiune arterială, poliartrită reumatoidă ateroscleroză diagnosticată) sau, în plus,

- anevrism și disecție de aortă (de exemplu, tulburări vasculare, precum arterită Takayasu sau arterită cu celule gigante, ateroscleroză diagnosticată sau sindrom Sjögren) sau, în plus,
- regurgitării la nivelul unei valve cardiace/incompetenței unei valve cardiace (de exemplu, endocardită infecțioasă).

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

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic din departamentul de urgență în cazul apariției bruște a unei dureri abdominale, toracice sau de spate.

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

Prin urmare, fluorochinolonele trebuie utilizate doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente heredocolaterale cunoscute de 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.

#### 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.

#### 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 oricăror semne și simptome de afectare hepatică (cum sunt anorexie, icter, urini hiperchrome, prurit sau sensibilitate abdominală).

#### 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.

#### Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

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

#### Rezistență

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.

### 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.

### Aportul de clorură de sodiu

La pacienți la care aportul de sodiu este o problemă medicală (pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală, sindrom nefrotic, etc.), încărcarea suplimentară cu sodiu trebuie luată în considerare – atunci când diluarea se realizează în soluție salină izotonă.

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

### Efecte ale altor medicamente asupra ciprofloxacinei:

#### Probenecid

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

### Efectele ciprofloxacinei asupra altor medicamente:

#### Tizanidina

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. 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).

#### Teofilina

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina și teofilină poate determina o creștere nedorită a concentrației serice a teofilinei. Aceasta poate duce la reacții adverse induse de teofilină, 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 xantini

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

#### Fenitoină

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

#### Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina 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 ciprofloxacina și anticoagulante orale.

#### Ropinirol

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

#### 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).

### **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. 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**

Din cauza 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**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM) sunt greața, diareea, vărsăturile, creșteri tranzitorii ale transaminazelor, erupții și reacții la locul injectării și perfuzării.

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b> ≥1/100 - <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</b> (nu poate fi estimată din datele disponibile)
<b>Infecții și infestări</b>		Suprainfecții micotice	Colită asociată cu antibioticul (potențial letală în cazuri foarte rare) (vezi pct. 4.4)		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Eozinofilie	Leucopenie Anemie Neutropenie Leucocitoză Trombocitopenie Trombocitemie	Anemie hemolitică Agranulocitoză Pancitopenie (cu risc letal) Aplazie medulară (cu risc letal)	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții alergice Edem alergic/ angioedem	Reacție anafilactică Reacții anafilactice șoc anafilactic (cu risc letal) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
<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 Halucinații	Reacții psihotice (vezi pct. 4.4)	
<b>Tulburări ale sistemului nervos*</b>		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 ale Sensibilității olfactive Hiperestezie Hipertensiune intracraniană	Neuropatie periferică (vezi pct. 4.4)

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b> ≥1/100 - <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</b> (nu poate fi estimată din datele disponibile)
<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, Alungirea intervalului QT, torsada vârfurilor**
<b>Tulburări vasculare</b>			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Dispnee (inclusiv stare astmatică)		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastrointestinale și abdominale Dispepsie Flatulență		Pancreatită	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Creșteri ale transaminazelor Creșteri ale bilirubinei	Insuficiență hepatică Icter colestatic Hepatită (neinfecțioasă)	Necroză hepatică (în cazuri foarte rare cu evoluție către insuficiență hepatică cu risc letal) (vezi pct. 4.4)	

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b> ≥1/100 - <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</b> (nu poate fi estimată din datele disponibile)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții cutanate tranzitorii 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)	
<b>Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale osului*</b>		Durere Musculoscheletală (dureri ale extremităților, dorsalgii, dureri toracice) Artralgie	Mialgie Artrită Tonus muscular crescut și crampe	Astenie musculară Tendinită Ruptură de tendoane (în special a tendonului lui Achile) (vezi pct. 4.4) Exacerbarea simptomelor de miastenie 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>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*</b>	Reacții la Nivelului locului de injectare sau perfuzare (numai pentru administrarea intravenoasă)	Astenie Febră	Edem Transpirații (hiperhidroză)		
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Valori anormale ale protrombinei Creșterea amilazei serice		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ≥1/100 - <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)
Tulburări endocrine					Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH).

**\*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).**

\*\* 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).

Următoarele reacții adverse au 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 tranzitorii
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

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

#### Copii și adolescenți

Frecvența artropatiei, menționată mai sus, se referă la datele obținute din studiile efectuate la adulți. La 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 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 acidifierea urinei, dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați. Prin hemodializă sau dializă peritoneală se elimină numai o cantitate mică de ciprofloxacina (<10%).

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

##### Mecanismul rezistenței:

Rezistența *in vitro* la ciprofloxacina se poate dezvolta prin mutații succesive la nivelul locului de legare al ADN-girazei cât și al topoizomerazei IV. Gradul obținut al 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 fizicochimice 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 de activitate antibacteriană:

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

##### Recomandările EUCAST:

Microorganisme	Sensibile	Rezistente
Enterobacterii	S $\leq$ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S $\leq$ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<b>Microorganismele</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Rezistente</b>
<i>Acinetobacter</i>	S ≤1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> și <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Concentrații țintă nelegate de speciile microbiene *	S ≤0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

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

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



<p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)   <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)</p>
<p><u>Microorganisme Gram-negativ, aerobe</u>  <i>Acinetobacter baumannii</i>+  <i>Burkholderia cepacia</i> +*  <i>Campylobacter</i> spp.+*  <i>Citrobacter freundii</i>*  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i> *  <i>Escherichia coli</i>*  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>*  <i>Morganella morganii</i>*  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*  <i>Proteus mirabilis</i>*  <i>Proteus vulgaris</i>*  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*  <i>Pseudomonas fluorescens</i>  <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Microorganisme anaerobe</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ</b></p>
<p><u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Microorganisme anaerobe</u>  <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i></p>
<p><u>Alte microorganisme</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate  + Rata rezistenței ≥ 50% în una sau mai multe țări UE  (\$): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită (1): S-au efectuat studii la animale la care s-au 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.  (2): Sușele de <i>S.aureus</i> rezistente la meticilină exprimă foarte frecvent rezistență concomitentă la fluorochinolone. Rata rezistenței la meticilină este de aproximativ 20 - 50% pentru toate speciile de stafilococi, și este în general mai mare în infecții nozocomiale izolate.</p>

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea în perfuzie intravenoasă a ciprofloxacinii, media concentrațiilor serice maxime a fost obținută la sfârșitul perfuziei. Farmacocinetica ciprofloxacinii a fost liniară pentru un interval de doze 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 ciprofloxacinii 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 ciprofloxacină sau administrarea pe cale orală a unei doze de 250 mg ciprofloxacină, ambele administrate la fiecare 12 ore.

O perfuzie intravenoasă timp de 60 minute a 400 mg ciprofloxacină 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 ciprofloxacină 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 ciprofloxacinii de proteine este scăzută (20 - 30%) și substanța este prezentă în plasmă în cantități mari, sub formă neionizată și are un volum de distribuție mare la starea de echilibru, de 2 până la 3 l/kg corp. Ciprofloxacină 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 le depășesc concentrațiile plasmatice.

#### Metabolizare

Patru metaboliți au fost detectați în concentrații mici, identificați astfel: dezetilenciprofloxacină (M 1), sulfociprofloxacină (M 2), oxociprofloxacină (M 3) și formilciprofloxacină (M 4). Metaboliții prezintă o activitate antimicrobiană *in vitro* dar în măsură mai mică decât compusul parental.

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

#### Eliminare

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

Excreția ciprofloxacinii (% din doză)	Administrare intravenoasă	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacină	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. Ciprofloxacină este supusă atât proceselor de filtrare glomerulară cât și celor de secreție tubulară. Funcția renală sever afectată duce la creșterea timpului de înjumătățire al ciprofloxacinii cu până la 12 ore.

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

#### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice ale medicamentului la copii și adolescenți sunt limitate.

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

La 10 copii cu sepsis sever, cu vârsta sub 1 an,  $C_{max}$  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\*oră/l (interval: 11,8 - 32,0 mg\*oră/l) și 16,5 mg\*oră/l (interval: 11,0 - 23,8 mg\*oră/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 niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după o doză unică, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Similar altor chinolone, ciprofloxacina are efect fototoxic la animale, la 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**

Acid lactic

Acid clorhidric 1N (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

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

Soluția perfuzabilă trebuie administrată întotdeauna separat, cu excepția situațiilor în care s-a confirmat compatibilitatea cu alte soluții/medicamente. Semnele vizibile de incompatibilitate sunt, de exemplu, precipitarea, aspectul turbure și modificările de culoare.

Incompatibilitatea apare cu toate soluțiile perfuzabile/medicamentele care sunt chimic sau fizic instabile la pH-ul concentratului (de exemplu soluții de penicilină, heparină), în special în combinație cu soluții ajustate la un pH alcalin (pH-ul soluțiilor de ciprofloxacină: 3,9 – 4,5).

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 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 5 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere sau cu punct de rupere sau cu inel de rupere și două inele colorate (verde și albastru), pe gâtul fiolei, a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere sau cu punct de rupere sau cu inel de rupere și două inele colorate (verde și albastru), pe gâtul fiolei, a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Ciprofloxacină Zentiva 10 mg/ml se administrează în perfuzie intravenoasă, timp de 30-60 minute, în concentrație de 1-2 mg/ml, în soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă amestecarea soluției perfuzabile cu alte medicamente.

### **COMPATIBILITATE ȘI STABILITATE**

Ciprofloxacină Zentiva 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, prin diluare cu următoarele soluții intravenoase, cu obținerea de soluții cu concentrația de 0,5 până la 2 mg/ml, este stabil până la 14 zile dacă este păstrat la frigider sau la temperatura camerei.

Clorură de sodiu 0,9%  
Soluție injectabilă glucoză 5%, USP  
Apă pentru preparate injectabile  
Soluție injectabilă de glucoză 10%  
Soluție injectabilă glucoză 5% și clorură de sodiu 0,225%  
Soluție injectabilă glucoză 5% și clorură de sodiu 0,45%  
Soluție Ringer Lactat

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

ZENTIVA S.A.  
B-dul. Theodor Pallady nr. 50  
sector 3, 032266, București  
România  
Tel: +4 021.304.7597  
e-mail: zentivaro@zentiva.com

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

9864/2017/01-02

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

Data primei autorizări: Mai 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2021

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