

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciprofloxacină VIOSER 2 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție perfuzabilă conține ciprofloxacină 2 mg.

100 ml soluție perfuzabilă conține ciprofloxacină 200 mg.

200 ml soluție perfuzabilă conține ciprofloxacină 400 mg.

Excipient(t)i cu efect cunoscut: fiecare ml soluție perfuzabilă conține sodiu 3,724 mg (0,162 mmol)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție incoloră, limpede, sterilă, fără particule.

Valoarea pH-ului soluției perfuzabile variază de la 3,9 până la 4,5.

Osmolaritatea soluției este cuprinsă între 270 – 320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ciprofloxacină VIOSER 2 mg/ml soluție perfuzabilă este indicat în tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Adulți

- Infecții ale tractului respirator inferior determinate de bacterii Gram-negativ:
 - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice;
În exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice, Ciprofloxacină VIOSER trebuie administrat doar dacă se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene recomandate în mod uzual pentru tratamentul acestor infecții.
 - 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;
- Pielonefrită acută
- Infecții complicate ale tractului urinar;
- Prostatită bacteriană
- Cistită acută necomplicată
Ciprofloxacină VIOSER trebuie utilizat numai atunci când se consideră inadecvată utilizarea altor medicamente antibacteriene care sunt recomandate frecvent pentru tratamentul infecțiilor respective.
- Infecții ale aparatului genital

- Orhiepididimită, incluzând cazuri determinate de *Neisseria gonorrhoeae*;
- Uretrită gonococcică și cervicite determinate de *Neisseria gonorrhoeae*
- Boală inflamatorie pelvină, inclusiv cazurile determinate de *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infecții ale tractului gastro-intestinal (de exemplu „diareea călătorului”);
- Infecții intra-abdominale;
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi determinate de bacterii Gram-negativ;
- Otită externă malignă;
- Infecții ale oaselor și articulațiilor;
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratamentul curativ).

Ciprofloxacină poate fi utilizată în abordarea terapeutică a pacienților cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană.

Copii și adolescenți

- Infecții bronhopulmonare din fibroza chistică produse de *Pseudomonas aeruginosa*;
- Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrită acută;
- Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratament curativ).

De asemenea, ciprofloxacină 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).

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.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza depinde de indicația clinică, severitatea și localizarea infecției, de sensibilitatea la ciprofloxacină a microorganismului(elor) etiologic(e), de funcția renală a pacientului și de 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 ciprofloxacină, 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 ciprofloxacină 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 ale oaselor și articulațiilor) pot necesita administrarea concomitentă a altor medicamente antibacteriene, în funcție de germenii patogeni implicați.

Adulți

Indicație	Doza zilnică exprimată în mg	Durata totală a tratamentului (incluzând trecerea la terapia cu administrare orală cât mai curând posibil)

Infecții ale tractului respirator inferior		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale tractului respirator superior	Exacerbare acută a sinuzitei cronice	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
Infecții ale urechii	Otită medie cronică supurativă	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 14 zile
	Otită externă malignă	400 mg de trei ori pe zi	28 zile până la 3 luni
Pielonefrite acute		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	7 până la 21 de zile, perioada poate fi prelungită peste 21 de zile în anumite circumstanțe specifice (cum sunt abcesele)
Infecții ale tractului urinar	Cistite necomplicate	200 mg de două ori pe zi până la 400 mg de două ori pe zi	3 zile
		La femeii în perioada pre-menopauză poate fi utilizată o doză unică de 400 mg	
	Uretrită gonococcică și cervicite determinate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg ca doză unică	1 zi (doză unică)
Prostatite bacteriene		400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	2 până la 4 săptămâni (acut)
Infecții ale tractului genital	Orhiepидidimită și boală inflamatorie pelvină	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	Cel puțin 14 zile
Infecții ale tractului gastro-intestinal și infecții intra-abdominale	Diarree cauzată de bacterii patogene incluzând <i>Shigella</i> spp. altele decât <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1 și tratament empiric al diareei călătorului severe	400 mg de două ori pe zi	1 zi
	Diarree cauzată de <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1	400 mg de două ori pe zi	5 zile
	Diarree cauzată de <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg de două ori pe zi	3 zile
	Febră tifoidă	400 mg de două ori pe zi	7 zile
	Infecții intra-abdominale cauzate de bacterii Gram-negativ	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	5 până la 14 zile
Infecții ale pielii și țesuturilor moi		400 mg de două ori pe zi până la	7 până la 14 zile

	400 mg de trei ori pe zi	
Infecții ale oaselor și articulațiilor	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	maxim 3 luni
Pacienți cu neutropenie care prezintă febră suspectată a fi cauzată de o infecție bacteriană Ciprofloxacina trebuie administrată concomitent cu alte medicamente antibacteriene adecvate în conformitate cu recomandările oficiale.	400 mg de două ori pe zi până la 400 mg de trei ori pe zi	Tratamentul trebuie continuat pe toată durata neutropeniei
Antrax prin inhalare (profilaxia după expunere și tratament curativ) pentru persoanele care necesită tratament parenteral Administrarea medicamentului trebuie inițiată cât mai curând posibil după expunerea suspectată sau confirmată	400 mg de două ori pe zi	60 zile de la confirmarea expunerii la <i>Bacillus anthracis</i>

Copii și adolescenți

Indicație	Doza zilnică în mg	Durata totală a tratamentului (incluzând trecerea la terapia cu administrare orală cât mai curând posibil)
Fibroza chistică	10 mg/kg de trei ori pe zi cu un maxim de 400 mg per doză	10 până la 14 zile
Infecțiile complicate de tract urinar și pielonefrite acute	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 prin inhalare (profilaxia după expunere și tratament curativ) pentru persoanele care necesită tratament parenteral 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.

Pacienți cu insuficiență renală și hepatică

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

Clearance al creatininei [ml/min/1,73 m ²]	Creatinină serică [μmol/l]	Doza administrată intravenos [mg]
>60	<124	Vezi doza uzuală
30-60	124 - 168	200-400 mg la interval de 12 ore
<30	>169	200-400 mg la interval de 24 ore
Pacienți care efectuează hemodializă	>169	200-400 mg la interval de 24 ore (după dializă)
Pacienți care efectuează dializă peritoneală	>169	200-400 mg la interval de 24 ore

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.
Doza la copii cu insuficiență renală și/sau hepatică nu a fost studiată.

Mod de administrare

Ciprofloxacină VIOSER 2 mg/ml soluție perfuzabilă trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Nu trebuie utilizat dacă este tulbure.

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

La pacienții adulți, timpul de perfuzie este de 60 minute pentru doza de Ciprofloxacină VIOSER 400 mg și de 30 minute pentru doza de Ciprofloxacină VIOSER 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. 6.6).

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Reacții adverse grave la medicament, prelungite și potențial 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 prelungite (care persistă timp de luni sau ani), reacții adverse grave și potențial ireversibile, care afectează diferite sisteme din organism, uneori fiind implicate mai multe sisteme (musculo-scheletic, nervos, psihic și senzitiv). Ciprofloxacină trebuie întreruptă imediat la primele semne sau simptome ale oricărei reacții adverse grave, iar pacienții trebuie sfătuiți să contacteze medicul curant pentru recomandări.

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

Ciprofloxacină în monoterapie nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor severe și infecțiilor care ar putea fi determinate de microorganisme Gram-pozitiv sau anaerobe. În cazul acestor infecții, ciprofloxacină trebuie administrată în asociere cu alte medicamente antibacteriene adecvate.

Infecții streptococice (inclusiv *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacină nu este recomandată pentru tratamentul infecțiilor streptococice, din cauza eficacității inadecvate.

Infecții ale tractului genital

Orhiepидidimita și bolile inflamatorii pelvine pot fi determinate de izolate de *Neisseria gonorrhoeae* rezistente la fluorochinolone. Pentru orhiepидidimită și boli inflamatorii pelviene, administrarea empirică de ciprofloxacina poate fi luată în considerare doar în asociere cu un alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, o cefalosporină), doar dacă poate fi exclusă prezența *Neisseria gonorrhoeae* rezistent la ciprofloxacina. Dacă nu se observă o ameliorare clinică după 3 zile de tratament, terapia trebuie reevaluată.

Infecții complicate ale tractului urinar

Rezistența la fluorochinolone a *Escherichia coli* - cel mai comun patogen implicat în infecțiile complicate ale tractului urinar – variază în Uniunea Europeană. Medicii prescriptori sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența locală a rezistenței *Escherichia coli* la fluorochinolone.

Infecții complicate ale tractului urinar și pielonefrite acute

Tratamentul cu ciprofloxacina pentru infecțiile tractului urinar trebuie luat în considerare când nu pot fi utilizate alte terapii, și trebuie să se bazeze pe rezultatul investigațiilor microbiologice. Studiile clinice au inclus copii și adolescenți cu vârsta de la 1-17 ani.

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 ale oaselor și articulațiilor

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 urmeze 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 numai 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, respectiv, de 4,6%. Pe o perioadă de urmărire de 1 an, incidența artropatiei legată de medicament a fost de 9,0% și, respectiv, de 5,7%. Creșterea în timp a incidenței cazurilor de artropatie 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, din cauza evenimentelor adverse posibile legate de articulații și/sau țesuturi adiacente (vezi pct. 4.8)

Infecțiile bronhopulmonare din fibroza chistică

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

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 și 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.

Tendinite și rupturi de tendon

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. Tendinitele și rupturile de tendon (mai ales la nivelul tendonului lui Achile, fără a se limita la acesta), uneori bilaterale, pot apărea în primele 48 de ore de la începerea tratamentului cu chinolone și fluoroquinolone și apariția acestora a fost raportată chiar și timp de până la câteva luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Riscul de tendinite și rupturi de tendon este crescut la pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu transplant de organe solide și la cei tratați concomitent cu corticosteroizi. De aceea, administrarea concomitentă de corticosteroizi trebuie evitată.

La primul semn de tendinită (de exemplu umflare însoțită de durere, inflamație), tratamentul cu ciprofloxacina trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Membrul (membrele) afectate trebuie tratate corespunzător (de exemplu, imobilizare). Corticosteroizii nu trebuie utilizați dacă apar semne de tendinopatie.

Pacienți cu miastenia gravis

Ciprofloxacina trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu miastenia gravis, din cauză că simptomele pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Anevrism și disecție aortică

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

Prin urmare, fluoroquinolonele trebuie utilizate numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice la pacienții cu antecedente familiale de anevrism sau la pacienții diagnosticați cu anevrism aortic preexistent și/sau disecție aortică, sau în prezența alți factori sau condiții care predispun la anevrism și disecție aortică (de exemplu, sindromul Marfan, sindrom vascular Ehlers-Danlos, arterită Takayasu, arterită cu celule gigantice, boala Behcet, hipertensiune arterială, ateroscleroză diagnosticată).

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

Tulburări de vedere

În cazul în care apare afectarea vederii sau apar orice alte efecte la nivel ocular, trebuie solicitat imediat consultul unui medic oftalmolog.

Fotosensibilitate

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

Convulsii

Ciprofloxacina, similar altor chinolone, este cunoscută că poate declanșa crize convulsive sau poate scădea pragul convulsivant. Au fost raportate cazuri de status epilepticus. Ciprofloxacina trebuie

utilizată cu precauție la pacienții cu tulburări SNC care pot fi predispuși la convulsii. Dacă apar convulsii, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Neuropatie periferică

Au fost raportate cazuri de polineuropatie senzorială sau senzorial-motorie care au dus la parestezie, hipoestezie, disestezie sau slăbiciune la pacienții cărora li s-au administrat chinolone și fluoroquinolone. Pacienții tratați cu ciprofloxacina trebuie sfătuiți să se adreseze medicului înainte de a continua tratamentul, dacă manifestă simptome de neuropatie cum ar fi durere, senzație de arsură, furnicături, amorțeală sau slăbiciune, pentru a preveni dezvoltarea unei afecțiuni potențial ireversibile. (vezi pct. 4.8)

Reacții psihice

După prima administrare a ciprofloxacinei pot apărea reacții psihice. În cazuri rare, depresia sau psihoza pot evolua către idei/gânduri de sinucidere culminând în tentativă de sinucidere sau sinucidere. În aceste cazuri, administrarea ciprofloxacinei trebuie întreruptă.

Tulburări cardiace

Atunci când se utilizează fluoroquinolone, inclusiv ciprofloxacina, este necesară atenție la pacienții cu factor de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, de exemplu:

- Sindrom congenital QT prelungit
- Utilizare concomitentă de medicamente care sunt cunoscute pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu antiaritmice de lasă IA și III, antidepresive triciclice, macrolide, antipsihotice)
- Dezechilibru electrolitic (de exemplu hipokalemie, hipomagnezie)
- Boli cardiace (de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic, bradicardie)

Pacienții vârstnici și femeile pot fi mult mai sensibili la medicamentele ce prelungesc intervalul QT. De aceea, este necesară prudență dacă se utilizează fluoroquinolone, inclusiv ciprofloxacina, la aceste grupe de populație (vezi pct. 4.2 Pacienți vârstnici, pct. 4.5, pct. 4.8, pct. 4.9)

Disglicemie

Similar tuturor chinolonelor, au fost raportate modificări ale glicemiei, incluzând atât hipoglicemie cât și hiperglicemie (vezi pct. 4.8), în general la pacienții vârstnici cu diabet zaharat cărora li se administrează tratament concomitent cu un antidiabetic oral (de exemplu, glibenclamidă) sau cu insulină. Au fost raportate cazuri de comă hipoglicemică. La pacienții cu diabet zaharat, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei.

Aparatul gastro-intestinal

Apariția diareei severe și persistente în timpul tratamentului sau după tratament (inclusiv la câteva săptămâni după tratament), poate fi semnul unei colite asociată cu antibioticul (afecțiune care poate pune în pericol viața 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 urinii.

Insuficiență renală

Deoarece ciprofloxacina este excretată extensiv prin căile renale, se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, așa cum este descris la pct. 4.2, pentru a evita o creștere a reacțiilor adverse din cauza acumulării de ciprofloxacina.

Sistemul hepatobiliar

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

Deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază

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

Rezistență

În timpul sau după tratamentul cu ciprofloxacina, bacteriile care dovedesc rezistență la ciprofloxacina trebuie izolate, cu sau fără o suprainfecție clinic aparentă. În mod particular în timpul tratamentului de lungă durată și/sau în cazul infecțiilor nozocomiale, în special în cazul infecțiilor provocate de specii de *Staphylococcus* și *Pseudomonas*, este posibil riscul de selectare a unor tulpini bacteriene rezistente la ciprofloxacina.

Citocrom P450

Ciprofloxacina inhibă CYP1A2 și în consecință poate provoca creșterea concentrației serice a medicamentelor metabolizate de această enzimă (de exemplu teofilină, clozapină, olanzapină, ropinirol, tizanidină, duloxetină, agomelatină), administrate concomitent. În consecință, pacienții cărora li se administrează aceste medicamente concomitent cu ciprofloxacina trebuie monitorizați atent în vederea identificării semnelor clinice de supradozaj și poate fi necesară determinarea concentrațiilor serice, în special în cazul teofilinei (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu tizanidină este contraindicată.

Metotrexat

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

Interacțiuni cu teste de laborator

Activitatea *in-vitro* a ciprofloxacinei împotriva *Mycobacterium tuberculosis* poate determina rezultate fals negative ale testelor bacteriologice în probele prelevate de 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. Aceste reacții sunt mai frecvente dacă timpul de perfuzie este de ≤ 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.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 3,724 mg sodiu per 1 ml.

Ciprofloxacina VIOSER 2 mg/ml (flacon a 100 ml)

Acest medicament conține 372,4 mg sodiu per 100 ml, echivalent cu 19% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ciprofloxacina VIOSER 2 mg/ml (flacon a 200 ml)

Acest medicament conține 744,8 mg sodiu per 200 ml, echivalent cu 37% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza zilnică maximă din acest medicament conține sodiu echivalent cu 112% din doza zilnică maximă recomandată de OMS.

Ciprofloxacina VIOSER 2 mg/ml soluție perfuzabilă are un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în mod special la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra ciprofloxacinei:

Medicamente cunoscute pentru prelungirea intervalului QT

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

Probenecid

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

Efectele ciprofloxacinei asupra altor medicamente:

Tizanidină

Tizanidina nu trebuie administrată concomitent 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).

Teofilină

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

Alți derivați xantinici

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

Fenitoină

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

Ciclosporină

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

Antagoniști ai vitaminei K

Administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu un antagonist al vitaminei K poate crește efectele anticoagulante ale acestuia. Factorii de risc pot varia în funcție de stările infecțioase, vârsta și starea generală a pacientului. În aceste circumstanțe este dificil să se evalueze contribuția ciprofloxacinei la modificarea INR-ului (international normalised ratio/raportul internațional normalizat). Se recomandă monitorizarea frecventă a INR-ului în timpul și imediat după administrarea concomitentă a ciprofloxacinei cu un antagonist al vitaminei K (de exemplu, warfarină, acenocumarol, fenprocumonă sau fluindionă).

Duloxetină

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

Ropinirol

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

Lidocaină

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

Clozapină

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

Sildenafil

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

Agomelatină

În studiile clinice s-a demonstrat că fluvoxamina, un inhibitor potent al izoenzimei CYP450 1A2, a inhibat puternic metabolizarea agomelatinei, determinând o creștere de 60 de ori a expunerii la agomelatină. Cu toate că nu sunt disponibile date clinice privind o posibilă interacțiune cu ciprofloxacină, care este un inhibitor moderat al CYP450 1A2, la administrarea concomitentă se pot aștepta efecte similare (vezi 'Citocrom P450' la pct. 4.4).

Zolpidem

Administrarea concomitentă de ciprofloxacină poate crește concentrațiile plasmatice de zolpidem, de aceea administrarea concomitentă nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele disponibile privind administrarea ciprofloxacinei la gravide nu au indicat prezența malformațiilor sau toxicității fetale/ neonatale. 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, nu pot fi excluse leziunile induse de medicament la nivelul cartilajelor articulare în cazul organismului uman imatur/făt (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

Ciprofloxacină se excretă în laptele matern. Din cauza riscului potențial de leziuni articulare, ciprofloxacină nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la fertilitatea bărbaților și femeilor. Studiile de fertilitate efectuate la animale nu au prezentat dovezi de afectare a fertilității.

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

Ciprofloxacina VIOSER 2 mg/ml soluție perfuzabilă are influență moderată 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 cutanate tranzitorii 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 clasificate în funcție de frecvență. Analiza frecvenței a luat în considerare datele după administrarea orală și intravenoasă a ciprofloxacinei.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări		Suprainfecții micotice			
Tulburări hematologice și limfatice		Eozinofilie	Leucopenie Anemie Neutropenie Leucocitoză Trombocitopenie Trombocitemie	Anemie hemolitică Agranulocitoză Pancitopenie (cu risc letal) Aplazie medulară (cu risc letal)	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice Edem alergic/angioedem	Reacție anafilactică Șoc anafilactic (cu risc letal) (vezi pct. 4.4) Reacție de tip boala serului	
Tulburări endocrine					Sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit diminuat	Hiperglicemie Hipoglicemie (vezi pct. 4.4)		Comă hipoglicemică (vezi pct. 4.4)

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)
Tulburări psihice*		Hiperactivitate psihomotorie / agitație	Confuzie și dezorientare Reacție de anxietate Vise anormale Depresie (care poate culmina potențial cu ideatie/gânduri suicidale, tentative de suicid sau suicid) (vezi pct. 4.4) Halucinații	Reacții psihotice (care pot culmina potențial cu ideatie/gânduri suicidale, tentative de suicid sau suicid) (vezi pct. 4.4)	Manie, incluzând hipomanie
Tulburări ale sistemului nervos*		Cefalee Amețeli Tulburări ale somnului Tulburări ale sensibilității gustative (disgeuzie)	Parestezie și disestezie Hipoestezie Tremor Convulsii (inclusiv status epilepticus, vezi pct. 4.4) Vertij	Migrenă Tulburări de coordonare Tulburări de mers Tulburări ale sensibilității olfactive Hipertensiune intracraniană și pseudotumor cerebral	Neuropatie periferică și polineuropatii (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare*			Tulburări de vedere (de exemplu, diplopie)	Tulburări ale percepției culorilor	
Tulburări acustice și vestibulare*			Tinnitus (zgomote în urechi) Pierdere a auzului/tulburări de auz		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări cardiace			Tahicardie		Aritmie ventriculară și torsada vârfurilor (raportate predominant la pacienții cu factori de risc de prelungire a QT), prelungire a intervalului QT, evidențiată ECG (vezi pct. 4.4 și 4.9)
Tulburări vasculare			Vasodilatație Hipotensiune arterială Sincopă	Vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee (inclusiv status astmatic)		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Dureri gastrointestinale și abdominale Dispepsie Flatulență	Diaree asociată antibioterapiei, inclusiv colita pseudomembranoasă (foarte rar asociată cu deces) (vezi pct. 4.4)	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)	

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)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		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)	Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), Reacție alergică la medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv *		Durere musculo-scheletică (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)	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disfuncție renală	Insuficiență renală Hematurie Cristalurie (vezi pct. 4.4) Nefrită tubulo-interstițială		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare *	Reacții la nivelul locului de perfuzare (numai pentru administrare a intravenoasă)	Astenie Febră	Edem Transpirații (hiperhidroză)		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice		Creșterea fosfatazei alcaline serice	Creșterea amilazei serice		INR crescut (la pacienții tratați cu antagoniști de vitamină K)

*Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la medicament, prelungite (până la luni sau ani), invalidante și posibil ireversibile, care afectează câteva, uneori mai multe aparate, sisteme și organe și simțuri (inclusiv reacții precum tendinită, ruptură de tendon, artralgie, durere la nivelul extremităților, tulburări ale mersului, neuropatii asociate cu parestezie și nevralgie, oboseală, simptome psihiatrice (inclusiv tulburări ale somnului, anxietate, atacuri de panică, depresie și idei suicidare), afectare a memoriei și concentrării, și afectare a auzului, vederii, gustului și mirosului), în asociere cu utilizarea chinolonelor și fluorochinolonelor, în unele cazuri indiferent de factorii de risc preexistenți (vezi pct. 4.4).

Următoarele reacții adverse au mai frecvente la subgrupurile de pacienți la care s-a administrat 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 de vedere, surditate, tahicardie, vasodilatație, hipotensiune arterială, insuficiență hepatică tranzitorie, icter colestatic, insuficiență renală, edem
Rare	Pancitopenie, deprimare medulară, șoc anafilactic, reacții psihotice, migrenă, tulburări olfactive, tulburări auditive, vasculită, pancreatită, necroză hepatică, peteșii, ruptură de tendon

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

Simptomele supradozajului constau în: amețelă, 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, cum este lavajul gastric, urmat de administrarea de cărbune activat, se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv a pH-ului urinar și acidificarea urinei,

dacă este necesar, pentru a preveni cristaluria. Pacienții trebuie să fie bine hidratați. Teoretic, antiacidele cu calciu sau magneziu pot reduce absorbția ciprofloxacină în caz de supradozaj.

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

În caz de supradozaj trebuie instituit tratamentul simptomatic. Din cauza posibilității prelungirii intervalului QT, este necesară monitorizarea ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, fluorochinolone, codul ATC: J01MA02

Mecanism de acțiune:

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

Relația FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie):

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

Mecanismul rezistenței:

Rezistența *in vitro* la ciprofloxacină 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 ciprofloxacină și alte fluorochinolone este variabil. Mutațiile unice pot să nu determine rezistență clinică, dar în general mutațiile multiple determină rezistență clinică la cele mai multe sau la toate substanțele active din 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 ciprofloxacină.

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	Susceptibil	Rezistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0.25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0.06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0.5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$

<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Concentrații țintă nelegate de speciile microbiene*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

SPECII FRECVENT SENSIBILE
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganisme 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>Microorganisme anaerobe</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Alte microorganisme</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ AR PUTEA FI O PROBLEMĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺
<i>Burkholderia cepacia</i> ⁺⁺
<i>Campylobacter</i> spp. ⁺⁺
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acne</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u> Excepted as listed above
<u>Alte microorganisme</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate + Rata rezistenței $\geq 50\%$ în una sau mai multe țări UE (S): 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 metilicilină exprimă foarte frecvent rezistență concomitentă la fluorochinolone. Rata rezistenței la metilicilină este de aproximativ 20 - 50% pentru toate speciile de stafilococi, și este în general mai mare în infecții nozocomiale izolate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea în perfuzie intravenoasă a ciprofloxacinei, media concentrațiilor serice maxime a fost obținută la sfârșitul perfuziei. Farmacocinetica ciprofloxacinei a fost 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 ciprofloxacinei și a metabolizilor acesteia.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost echivalentă în cazul administrării unei doze de 200 mg ciprofloxacina în perfuzie intravenoasă, timp de 60 minute cu

administrarea pe cale orală a unei doze de 250 mg ciprofloxacină, ambele fiind administrate la interval de 12 ore.

O perfuzie intravenoasă timp de 60 minute cu doza de 400 mg ciprofloxacină la interval de 12 ore și o doză de 500 mg administrată orală, ambele la interval de 12 ore au fost bioechivalente din punct de vedere al ASC.

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

Doza de 400 mg administrată intravenos timp de 60 minute, la interval de 8 ore și o doză de 750 mg administrată oral la interval de 12 ore sunt echivalente din punct de vedere al ASC.

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 până la 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 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.

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.

Excreția ciprofloxacinei (% din doză)		
	Administrare intravenoasă	
	Urină	Materii fecale
Ciprofloxacină	61,5	15,2
Metaboliți (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

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

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

Copii și adolescenți

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 (S)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

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 tulbure și modificările de culoare.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După desigilare și diluare

Medicamentul trebuie utilizat imediat după prima deschidere și diluare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.
A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condiții de păstrare după desigilare și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane transparente de polietilenă de joasă densitate (PEJD), cu capacitate nominală de 100 ml (volum de umplere de 100 ml) și capacitate nominală de 250 ml (volum de umplere de 200 ml).
Flaconele au atasate dopuri PEJD cu dublu port.
Mărimea ambalajului: Cutii din carton cu flacoane PEJD N10 x 100 ml, N10 x 200 ml
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția perfuzabilă de ciprofloxacina este compatibilă cu soluție Ringer, soluție Ringer lactat și soluții de glucoză 5% și 10%. Când soluția perfuzabilă de ciprofloxacina este amestecată cu soluții perfuzabile compatibile, din punctele de vedere microbian și al sensibilității la lumină, soluțiile rezultate trebuie administrate imediat după amestecare.
Deoarece soluția perfuzabilă este sensibilă la lumină, flacoanele trebuie scoase din cutii doar înainte de utilizare.
Pentru o singură administrare.
Soluția perfuzabilă trebuie inspectată vizual înainte de utilizare, pentru a identifica particulele vizibile și modificările de culoare. Trebuie utilizate doar soluțiile limpezi și incolori.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIOSER S.A. Parenteral Solutions Industry
9th km National Road Trikala-Larisa,
Taxiarches, Trikala,
42100, Grecia
tel: +30 24310 83441
fax: +30 24310 83550

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14036/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025