

---

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## BALEPTON

CIPROFLOXACIN, Επικαλυμμένα δισκία 500 mg/tab

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**

BALEPTON

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ:**

Ciprofloxacin (ως HCL, H<sub>2</sub>O) 500 mg

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>HCL.H<sub>2</sub>O

1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)  
quinolin-3-carboxylic acid, hydrochloride, monohydrate

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις:**

Η σιπροφλοξασίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητα στελέχη των κατονομαζόμενων μικροβίων στις καταστάσεις που απαριθμούνται παρακάτω:

**Λοιμώξεις των κατώτερων αναπνευστικών οδών:** προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Clocae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Η σιπροφλοξασίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι της *Pseudomonas aeruginosa* σε ινοκυστική νόσο.

Πρόληψη ανάπτυξης πνευμονικού άνθρακα μετά από πιθανή ή βέβαιη εισπνοή σπόρων βακίλλου του άνθρακα.

**Λοιμώξεις δέρματος και δερματικών σχηματισμών:** προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Clocae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Morganella morgani*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus epidermidis* (στελέχη ανθεκτικά στη μεθικιλίνη). Στην τελευταία περίπτωση είναι σκόπιμος ο συνδυασμός και με ένα άλλο αντιβιοτικό (π.χ. ριφαμπικίνη), προκειμένου να παρεμποδιστεί η ανάπτυξη αντοχής στη σιπροφλοξασίνη.

**Λοιμώξεις των οστών και την αρθρώσεων:** Προκαλούμενες ειδικότερα από *Enterobacter clocae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* όπως και εντεροβακτηριακά γενικώς.

**Λοιμώξεις του ουροποιητικού:**

**α. Ανωτέρω** ουροποιητικού συστήματος προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Clocae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morgani*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

**β. Κατωτέρω** ουροποιητικού συστήματος όπως χρόνια προστατίτιδα και υποτροπιάζουσα ή χρόνια κυστίτιδα, προκαλούμενη από πολυανθεκτικούς gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς

στις πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες, όπως από E. Coli, Klebs, Pneumoniae, Enterobacter Clocae, Serratia marescens, Proteus mirabilis, Providencia rettgeri, Morganella morgani, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Ps. Aeruginosa.

**γ. Λοιμώξεις** γεννητικών οργάνων. Η σιπροφλοξασίνη είναι δραστική στη θεραπεία μαλακού έλκους, όπως και της μη ειδικής κολπίτιδας *Gardenerella vaginalis*, αλλά η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη.

**Λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος:** από πολυανθεκτικούς και gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε συνδυασμό με αντιμικροβιακό για τα αναερόβια.

Στις σαλμονελλώσεις, συγκελλώσεις και φορείς σαλμονελλών.

**Σηψαιμία, ενδοκαρδίτιδα:** από gram-αρνητικά νοσοκομειακά πολυανθεκτικά παθογόνα στελέχη, ενδοκαρδίτιδα από πυρετό Q (*Coxiella burnetti*).

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης:

Χορήγηση από του στόματος.

Η συνηθισμένη δόση ενηλίκων για ασθενείς με λοιμώξεις των ουροφόρων οδών είναι 250mg κάθε 12 ώρες. Για ασθενείς με επιλεγμένες ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού, προκαλούμενες από μικρόβια που δεν είναι πάρα πολύ ευαίσθητα, μπορούν να χορηγηθούν 500mg κάθε 12 ώρες.

Λοιμώξεις του αναπνευστικού, του δέρματος και δερματικών σχηματισμών, των οστών και των αρθρώσεων μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με 500mg κάθε 12 ώρες. Για πιο σοβαρές ή επιλεγμένες λοιμώξεις όπως και λοιμώξεις από *Ps. Aeruginosa*, μπορεί να χορηγηθεί δοσολογία 750mg κάθε 12 ώρες.

Για την ένδειξη της πρόληψης του άνθρακα η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την πιθανή ή τη βέβαιη εισπνοή.

Τα δισκία λαμβάνονται ολόκληρα με μικρή ποσότητα υγρού. Μπορούν να ληφθούν ανεξάρτητα από τα γεύματα. Όταν τα δισκία λαμβάνονται με άδειο στομάχι το δραστικό συστατικό απορροφάται γρηγορότερα. Όταν οι ασθενείς δεν είναι σε θέση να λάβουν από του στόματος θεραπεία, είτε λόγω της βαρύτητας της ασθένειας ή για άλλους λόγους συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με την ενέσιμη μορφή. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί από του στόματος.

Στον καθορισμό της δοσολογίας για κάθε συγκεκριμένο ασθενή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η βαρύτητα και η φύση της λοίμωξης, η ευαισθησία του αιτιολογικού μικροβίου, η ακεραιότητα των αμυντικών μηχανισμών του αρρώστου και η κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας.

#### Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης. Γενικά, η σιπροφλοξασίνη πρέπει να συνεχίζεται για 3 τουλάχιστον ημέρες μετά την εξαφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της λοίμωξης. Η συνηθισμένη διάρκεια είναι 7 έως 14 ημέρες. Για βαριές και επιπλεγμένες λοιμώξεις μπορεί να χρειαστεί πιο παρατεταμένη θεραπεία.

Οι λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων μπορεί να χρειαστούν θεραπεία 4 έως 6 εβδομάδων ή και περισσότερο.

Για την ένδειξη της πρόληψης του άνθρακα η ολική διάρκεια της προληπτικής αγωγής είναι 60 ημέρες.

Για την ένδειξη της κυστικής ίνωσης η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10-14 ημέρες.

#### **Μειωμένη νεφρική λειτουργία:**

Η σιπροφλοξασίνη, αποβάλλεται κυρίως με απέκκριση από τους νεφρούς, όμως το φάρμακο μεταβολίζεται επίσης και απεκκρίνεται εν μέρει από το χολικό σύστημα του ήπατος. Οι εναλλακτικές αυτές οδοί απομάκρυνσης του φαρμάκου φαίνεται ότι αντιρροπούνται ως προς τη μειωμένη νεφρική απέκκριση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Μολαταύτα, συνιστάται κάποια τροποποίηση της δοσολογίας, ιδίως σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Ο πίνακας που ακολουθεί δίνει κατευθυντήριες δοσολογικές γραμμές για χρήση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Εν τούτοις, την πιο αξιόπιστη βάση για τη ρύθμιση της δοσολογίας τη δίνει η συνεχής παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό του αίματος.

<b>Συνιστώμενες αρχικές δόσεις &amp; δόσεις συντήρησης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία</b>	
<b>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</b>	<b>Δόση</b>
>50	Βλ. συνήθη δοσολογία
30-50	250-500 mg/12ωρο
5-29	250-500 mg/18ωρο
Ασθενείς με αιμοδιύλιση ή σε περιτοναϊκή διάλυση	250-500 mg/24ωρο (μετά τη διάλυση)

Όταν μόνο η πυκνότητα της κρεατινίνης του ορού είναι γνωστή. Η παρακάτω εξίσωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της κρεατινίνης:

$$\text{Ανδρες : } \frac{\text{Βάρος σώματος (kg)} \times (140 - \text{ηλικία})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}}$$

Γυναίκες : το 0,85 της τιμής των ανδρών

Η τιμή της κρεατινίνης πρέπει να αντιπροσωπεύει μια σταθερή κατάσταση (steady state) της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με βαριές λοιμώξεις και με βαριά μείωση της νεφρικής λειτουργίας, μια μονάδα δόσεως 750mg, ανά 18ωρο ή 24ωρο (βλέπε πίνακα).

Οι ασθενείς όμως αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η τιμή πυκνότητας της σιπροφλοξασίνης στον ορό να μετρείται περιοδικά. Μέγιστες τιμές (1-2 ώρες μετά τη χορήγηση) που ξεπερνούν τα 50mcg/ml θα πρέπει να αποφεύγονται.

Σε ασθενείς με νεφρική λειτουργία σε μεταβαλλόμενο στάδιο ή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική

λειτουργία και ηπατική ανεπάρκεια, η μέτρηση της πυκνότητας της σιπροφλοξασίνης στον ορό του αίματος θα δώσει πρόσθετη βοήθεια για τη ρύθμιση της δόσης.

#### Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

#### **4.3. Αντενδείξεις:**

Ιστορικό υπερευαισθησίας στη σιπροφλοξασίνη αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση. Ιστορικό υπερευαισθησίας προς άλλες κινολόνες μπορεί επίσης να αποτελέσει αντένδειξη στη χρήση της σιπροφλοξασίνης.

Να μη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό αλλοίωσης των τενόντων, ιστορικό τενοντίτιδας ή ρήξης των τενόντων.

Η χρήση της σε παιδιά και εφήβους αντενδείκνυται. Εξαίρεση αποτελούν οι παροξύνσεις της ινοκυστικής νόσου και η πρόληψη της ανάπτυξης του πνευμονικού άνθρακα (βλ. Παιδιά).

Δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, επειδή δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία για την ασφάλεια του φαρμάκου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Όπως συμβαίνει και τις άλλες φθοριοκινολίνες, έχουν αναφερθεί περιστατικά τενοντίτιδας, που αφορούν τον Αχίλλειο τένοντα, η οποία μπορεί να προκαλέσει ρήξη του τένοντα. Στην περίπτωση εμφάνισης τενοντίτιδας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να ακινητοποιηθεί πλήρως και να ζητήσει τη συμβουλή του θεράποντα ιατρού.

Παράγοντες που προδιαθέτουν για την εμφάνιση τενοντίτιδας είναι: ηλικία άνω των 60 ετών, έντονη σωματική άσκηση και μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοειδή, καθώς και η αρχική περίοδος ανάρρωσης ασθενών που ήταν για αρκετό χρονικό διάστημα κλινήρεις. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο πόνου στον αχίλλειο τένοντα (πόνος στην περιοχή του αστραγάλου και της πτέρνας).

Κυστική ίνωση σε παιδιά.

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η σιπροφλοξασίνη έδειξε να προκαλεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Για το λόγο αυτό, σ' αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να αποφεύγουν την παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπροφλοξασίνη. Εν τούτοις, αν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει ο ασθενής να χρησιμοποιεί κάποια αντηλιακή κρέμα για προστασία από τον ήλιο.

#### **Προφυλάξεις**

##### **Γενικές**

Όπως οι άλλες κινολόνες, η σιπροφλοξασίνη μπορεί να προκαλέσει διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), που είναι δυνατό να οδηγήσει σε τρόμο, ανησυχία, αίσθημα κενού στο κρανίο, σύγχυση και πολύ σπάνια ψευδαισθήσεις ή σπασμούς. Γι' αυτό η σιπροφλοξασίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή πάθηση ή υποψία παθήσεως του ΚΝΣ, όπως βαριά αρτηριοσκλήρυνση του εγκεφάλου ή επιληψία, είτε όταν συγχορηγούνται άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σπασμούς (βλ. 'Ανεπιθύμητες ενέργειες').

---

Προσοχή επί επηρεασμένης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας, ανεπάρκειας G6PD ή βαριάς μυασθένειας.

Αποφυγή έκθεσης στο φως και την ακτινοβολία.

Κρυσταλλουρία, σχετιζόμενη με τη σιπροφλοξασίνη, σπάνια μόνο αναφέρθηκε σε άνθρωπο επειδή τα ούρα του ανθρώπου είναι συνήθως όξινα. Ασθενείς που παίρνουν σιπροφλοξασίνη πρέπει να ενυδατώνονται καλά και να αποφεύγεται η αλκαλικότητα των ούρων.

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης.

Μεταβολή του δοσολογικού σχήματος είναι απαραίτητη σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (βλ. 'Δοσολογία και χορήγηση').

Σχεδόν με όλα τα αντιμικροβιακά έχει αναφερθεί ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Για το λόγο αυτό σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια σχετιζόμενη με τη χρήση του φαρμάκου πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο ανάπτυξης ψευδομεμβρανοειδούς κολίτιδας. Η κολίτιδα μπορεί να είναι ήπια, σοβαρή έως και απειλητική για τη ζωή. Ήπιες περιπτώσεις ανταποκρίνονται συνήθως στην απλή διακοπή του φαρμάκου. Μέτριες ή σοβαρές περιπτώσεις απαιτούν λήψη άλλων μέτρων.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιπροφλοξασίνης με θεοφυλλίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεοφυλλίνη. Αν η ταυτόχρονη χρήση δε μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να παρακολουθούνται συχνά τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο πλάσμα και να γίνονται οι κατάλληλες δοσολογικές προσαρμογές.

Σε ταυτόχρονη χορήγηση σιπροφλοξασίνης (από το στόμα) με σίδηρο, σουκραλφάτη, διδανοσίνη, αντιόξινα και φάρμακα που περιέχουν μαγνήσιο, αργίλιο και ασβέστιο, η σιπροφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται 1-2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων. Ο περιορισμός αυτός δεν ισχύει για τους αναστολείς των H<sub>2</sub> υποδοχέων.

Η προβενεκίδη εμποδίζει την έκκριση της σιπροφλοξασίνης από τα ουροφόρα σωληνάρια και προκαλεί άνοδο της στάθμης της σιπροφλοξασίνης στον ορό του αίματος. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν οι ασθενείς παίρνουν και τα δύο φάρμακα συγχρόνως.

Η αζλοσιλλίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της σιπροφλοξασίνης.

Όπως με άλλα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, η παρατεταμένη χρήση σιπροφλοξασίνης μπορεί να προκαλέσει υπερβολική ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροβίων. Η συχνή εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς και ο έλεγχος της ευαισθησίας των μικροβίων είναι σημαντικά. Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιαστεί επιμόλυνση, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα.

Ο συνδυασμός κινολονών και ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (εκτός του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) μπορεί να προκαλέσει σπασμούς. Το αυτό έχει αναφερθεί και σε συνδυασμό με φוסκαρνέτη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σιπροφλοξασίνης με τα από του στόματος αντιπηκτικά, μπορεί να ενισχύσει τις φαρμακολογικές δράσεις της τελευταίας.

Όταν χορηγείται ταυτόχρονα σιπροφλοξασίνη με κυκλοσπορίνη, είναι αναγκαίο να ελέγχονται

τακτικά τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού στους ασθενείς αυτούς (δύο φορές την εβδομάδα). Επίσης, σε ταυτόχρονη χορήγηση με κυκλοσπορίνη υπάρχουν ενδείξεις συνεργικής νεφροτοξικότητας.

Σε μερικές περιπτώσεις, η ταυτόχρονη χορήγηση σιπροφλοξασίνης και γλιβενκλαμίδης μπορεί να εντείνει τη δράση της γλιβενκλαμίδης (υπογλυκαιμία).

Να μη χορηγούνται οπιοειδή κατά την περιεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς που λαμβάνουν σιπροφλοξασίνη.

Η μετοκλοπραμίδη επιταχύνει την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται σε μικρότερο χρονικό διάστημα οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, χωρίς να επηρεάζεται η βιοδιαθεσιμότητά της. Ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα και να αυξήσει την τοξικότητά της.

Δια τούτο, ασθενείς υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη να παρακολουθούνται στενά σε περίπτωση που πρέπει να τους χορηγηθεί ταυτόχρονα σιπροφλοξασίνη.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία:**

##### **Χρήση κατά την κύηση**

Μελέτες έγιναν σε επίμυες και ποντικούς σε δόσεις έως το εξαπλάσιο της συνηθισμένης ημερησίας δόσεως ανθρώπου και δεν αποκάλυψαν ενδείξεις ελαττώσεως της γονιμότητας ή βλάβης στο κύημα, οφειλόμενης στη σιπροφλοξασίνη. Στα κουνέλια, όπως με τα περισσότερα αντιμικροβιακά φάρμακα, η σιπροφλοξασίνη (30 και 100mg/kg από το στόμα) προκάλεσε γαστρεντερικές διαταραχές που κατέληξαν σε απώλεια βάρους της μητέρας και αύξηση της συχνότητας των αποβολών. Σε καμία από τις δύο δόσεις δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, με δόσεις μέχρι 20mg/kg δεν προκλήθηκε τοξικότητα στη μητέρα, ούτε παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση.

Επειδή η σιπροφλοξασίνη, όπως και άλλα φάρμακα της κατηγορίας της, προκαλεί αρθροπάθεια σε ζώα που δεν έχει ολοκληρωθεί η ανάπτυξή τους, αντενδείκνυται η χρήση της κατά της κύηση.

##### **Χρήση κατά τη γαλουχία**

Η σιπροφλοξασίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι γνωστό ότι η σιπροφλοξασίνη απεκκρίνεται και στο γάλα των επίμυων που θηλάζουν και ότι, άλλα φάρμακα της κατηγορίας αυτής απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Για το λόγο αυτό και λόγω της δυνατότητας σοβαρών παρενεργειών από τη σιπροφλοξασίνη σε θηλάζοντα βρέφη, πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή του φαρμάκου, αφού ληφθεί υπόψη η σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα.

#### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:**

Με τη λήψη του φαρμάκου μπορεί να επηρεασθεί η ταχύτητα αντίδρασης σε τέτοιο βαθμό που η ικανότητα για οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανημάτων να επηρεάζεται. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε συνδυασμό με αλκοόλ.

#### 4.8.

##### **Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Ηπατική ανεπάρκεια, αναφυλακτικές αντιδράσεις, αιμόλυση και υπογλυκαιμία (ιδιαίτερως επί συγχρόνου χορηγήσεως γλιβενκλαμίδης) είναι δυνατό να εμφανιστούν κατά τη χορήγηση των κινολονών, οι οποίες, εάν δε γίνουν αντιληπτές από το θεράποντα ιατρό ή τον ασθενή, μπορούν να αποβούν και θανατηφόρες.

Επιπλέον, τενοντίτιδα ιδιαίτερως του Αχιλλείου τένοντα, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε ρήξη του τένοντα. Ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονα αντιπηκτικά παράγωγα κουμαρίνης, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, διότι υπάρχει πιθανότητα αύξησης της αντιπηκτικής δραστηριότητας πέραν της προβλεπόμενης.

Η σιπροφλοξασίνη είναι γενικά καλά ανεκτή. Κατά τη διάρκεια της κλινικής έρευνας, 2.799 ασθενείς έλαβαν 2.868 σειρές του φαρμάκου.

Παρενέργειες που θεωρήθηκε πιθανό ότι σχετίζονται με το φάρμακο, παρουσιάστηκαν στο 7,3% των σειρών, που θεωρήθηκε ενδεχόμενο να σχετίζονται με το φάρμακο στο 9,2% και που θεωρήθηκε απίθανο να σχετίζονται στο 3%. Η σιπροφλοξασίνη διακόπηκε λόγω παρενεργειών στο 3,5% των σειρών. Αυτές αφορούσαν κυρίως το γαστρεντερικό (1,5%), το δέρμα (0,6%) και το κεντρικό νευρικό σύστημα (0,4%).

Τα περιστατικά που ανακοινώθηκαν συχνότερα, σχετιζόμενα ή όχι με το φάρμακο ήταν ναυτία (5,2%), διάρροια (2,3%), έμετος (2,02%), πόνος – ενόχληση στην κοιλιά (1,7%), πονοκέφαλος (1,2%), ανησυχία (1,1%) και εξάνθημα (1,1%).

Παρακάτω παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε σπάνιες περιπτώσεις. Εκείνες που είναι τυπικές για τις κινολόνες, παρουσιάζονται με πλάγια στοιχεία.

**Γαστρεντερικό:** ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, ανορεξία.

Σε περίπτωση σοβαρής μορφής διάρροιας κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει ο ασθενής να εξεταστεί από γιατρό, διότι μπορεί να υποκρύπτεται σοβαρή εντερική διαταραχή (ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα). Στις περιπτώσεις αυτές, η σιπροφλοξασίνη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία (π.χ. βανκομυκίνη από το στόμα, 4 x 250 mg/ημέρα).

Φάρμακα που εμποδίζουν τον περισταλισμό απαγορεύονται.

Σπάνια παρουσιάστηκαν επώδυνος στοματικός βλεννογόνος, καντιντίαση του στόματος, δυσφαγία, διάτρηση του εντέρου, γαστρεντερική αιμορραγία.

**Κεντρικό νευρικό σύστημα:** ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, ανησυχία, τρόμος (τρεμούλα). Πολύ σπάνια: αίσθημα κενότητας στην κεφαλή, εφίδρωση, αστάθεια στη βάδιση, αϋπνία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, μανιακή αντίδραση, ευερεθιστικότητα, αταξία, σπασμοί, λήθαργος, υπνηλία, αδυναμία, κακοδιαθεσία, ανορεξία, φοβία, αποπροσωποποίηση, κατάθλιψη, παραισθήσεις, αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης, άγχος, σύγχυση, περιφερική επώδυνος παραίσθηση.

Ορισμένες φορές, αυτές οι αντιδράσεις παρατηρούνται μετά την πρώτη χορήγηση της δόσης. Στις περιπτώσεις αυτές, η χορήγηση της σιπροφλοξασίνης πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να παρακολουθείται από γιατρό.

**Δέρμα/υπερευαισθησία:** σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται οι παρακάτω αντιδράσεις μετά τη χορήγηση της σιπροφλοξασίνης. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει να διακόπτεται η

χορήγηση του φαρμάκου και να ενημερώνεται ο γιατρός.

Δερματικές αντιδράσεις π.χ. εξάνθημα, κνησμός, φαρμακευτικός πυρετός.

**Σπάνια:** σπικτές αιμορραγίες του δέρματος (πετέχια), σχηματισμός αιμορραγικών φυσαλίδων (αιμορραγικές πομφολύγκες) και μικρών οζιδίων (βλατίδες) με σχηματισμό εσχάρων που δείχνει αγγειακή προσβολή (αγγειίτιδα), υπέρχρωση του δέρματος, οζώδες ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, καντιντίαση του δέρματος, εξάψεις, φωτοευαισθησία.

Σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell.

Διάμεσος νεφρίτιδα, ηπατίτιδα, ηπατική νέκρωση που πολύ σπάνια εξελίσσεται προοδευτικά σε επαπειλούμενη για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (π.χ. οίδημα προσώπου, λαιμού, χειλέων, των επιπεφυκότων ή των άκρων χειρών, οίδημα λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, δύσπνοια που προοδευτικά εξελίσσεται σε επαπειλούμενο για τη ζωή shock, κνίδωση) που σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώνονται μετά τη χορήγηση της σιπροφλοξασίνης για πρώτη φορά.

Στις καταστάσεις αυτές, η σιπροφλοξασίνη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπευτική αγωγή από το γιατρό.

**Ειδικά αισθητήρια: σπάνια** παρατηρούνται θαμπή όραση, διαταραχές της οράσεως (αλλοίωση της αντίληψης των χρωμάτων, υπερβολική λαμπρότητα των φώτων), ελάττωση της οπτικής οξύτητας, διπλωπία, οφθαλμοδυσία, εμβοές των ώτων, παροδικές διαταραχές στην ακοή, ιδιαίτερα στις υψηλές συχνότητες, κακή γεύση, διαταραχές της όσφρησης.

**Μυοσκελετικό: σπάνια** αρθραλγίες ή ραχιαλγίες, δυσκαμψία των αρθρώσεων, οίδημα αρθρώσεων, πόνος στον αυχένα ή το θώρακα, έξαρση ουρικής αρθρίτιδας, μυαλγίες, τενοντοθλακίτιδα.

σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αναφέρθηκε μερική ή πλήρης ρήξη του Αχιλλείου τένοντα, κυρίως σε ηλικιωμένους με προηγούμενη συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Για το λόγο αυτό, επί υποψίας αχιλλιοτενοντίτιδας (επώδυνο οίδημα), η σιπροφλοξασίνη πρέπει να διακόπτεται και να ενημερώνεται ο γιατρός.

**Νεφρικό / ουρογεννητικό: σπάνια:** διάμεση νεφρίτιδα, νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, πολυουρία, επίσχεση ούρων, κολπίτιδα, αιμορραγία ουρήθρας, οξέωση.

**Καρδιαγγειακό:** αίσθημα παλμών και σπάνια κολπικός πτερυγισμός, κοιλιακή εκτοπία, συγκοπή, υπέρταση, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιοπνευμονική παύση, εγκεφαλική θρόμβωση, ημικρανία, λιποθυμικό επεισόδιο.

**Αναπνευστικό: σπάνια:** επίσταξη, λαρυγγικό ή πνευμονικό οίδημα, λόξυγκας, αιμόπτυση, δύσπνοια, βρογχοσπασμός, πνευμονική εμβολή. Τα περισσότερα από τα συμβάντα αυτά περιγράφηκαν ως ήπιας ή μέτριας μόνο βαρύτητας, υποχώρησαν λίγο χρόνο μετά τη διακοπή του φαρμάκου και δε χρειάστηκαν θεραπεία. Σε αρκετές περιπτώσεις, η ναυτία, οι έμετοι, ο τρόμος, η ανησυχία, ο αλυσμός ή το αίσθημα παλμών κρίθηκαν από τους ερευνητές ότι σχετίζονται με υψηλά επίπεδα θεοφυλλίνης στο πλάσμα, πιθανώς ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με τη σιπροφλοξασίνη.

Παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση της σιπροφλοξασίνης μπορεί να οδηγήσει σε επιλοιμώξεις με ανθεκτικά βακτηρίδια ή μύκητες.

**Εργαστηριακές παρενέργειες:** αύξηση της SGPT (ALT) (1,9%), SGOT (AST) (1,7%), αλκαλικής φωσφατάσης (0,8%), LDH (0,4%), χολερυθρίνης ορού (0,3%).



---

**Αιματολογικές:** ηωσινοφιλία (0,6%), λευκοπενία (0,4%), ακοκιοκυτταραιμία, ελάττωση αιμοπεταλίων (0,1%), αύξηση των αιμοπεταλίων (0,1%), παγκκυτταροπενία (0,1%).

**Νεφρικές:** αύξηση της κρεατινίνης ορού (1,1%), του αζώτου ουρίας αίματος (0,9%).

Έχουν αναφερθεί κρυσταλλουρία, κυλινδρουρία και αιματουρία.

Άλλες αλλοιώσεις που παρουσιάστηκαν σε σπάνιες περιπτώσεις ήταν: αύξηση της γ-γλουταμιλοτρανσφεράσης (γ-GT), αύξηση της αμυλάσης του ορού, ελάττωση του σακχάρου του αίματος, αύξηση του ουρικού οξέος, πτώση της αιμοσφαιρίνης, αναιμία, αιμορραγική διάθεση, αύξηση των μεγάλων μονοκυττάρων στο αίμα, λευκοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης.

#### 4.9. Υπερδοσολογία :

Σε περιπτώσεις οξείας, εκτεταμένης υπερδοσολογίας από το στόμα, έχει αναφερθεί σε ορισμένες περιπτώσεις αναστρέψιμη νεφρική τοξικότητα. Ως εκ τούτου, συνιστάται εκτός από τα συνήθη επείγοντα μέτρα, να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία και να χορηγούνται αντιόξινα περιέχοντα μαγνήσιο ή ασβέστιο τα οποία μειώνουν την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης. Μόνο ένα μικρό μέρος της σιπροφλοξασίνης (<10%) αποβάλλεται από το σώμα μετά από αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

**Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων 210-7793777.**

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

**Κωδικός ATC: J01MA02**

##### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Η υδροχλωρική σιπροφλοξασίνη είναι συνθετικό αντιμικροβιακό φάρμακο ευρέως φάσματος. Η σιπροφλοξασίνη, μια φθοροκινολόνη, είναι διαθέσιμη με τη μορφή μονοϋδροχλωρικού μονοένυδρου άλατος του 1-κυκλοπροπυλ-6-φθορο-1,4-διυδρο-4-οξο-7-(1-πιπεραζινυλο)3-κινολινοκαρβοξυλικού οξέως. Είναι ασθενώς κιτρινωπή έως κίτρινη κρυσταλλική σκόνη μοριακού βάρους 385,8. ο εμπειρικός τύπος της είναι  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCL \cdot H_2O$ .

Η σιπροφλοξασίνη είναι in vitro δραστική κατά ευρέως φάσματος αρνητικών και θετικών κατά gram μικροβίων συμπεριλαμβανομένης της *P. Aeruginosa*. Είναι επίσης δραστική κατά θετικών κατά gram μικροβίων, όπως π.χ. *Staphylococcus* και *Streptococcus*. Οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί είναι λιγότερο ευαίσθητοι.

Η σιπροφλοξασίνη έχει γρήγορη μικροβιακή δράση, όχι μόνο κατά τη φάση της αναπαραγωγής, αλλά και κατά τη φάση ηρεμίας των μικροβίων (resting phase).

Κατά τη διάρκεια της φάσης αναπαραγωγής ενός βακτηρίου, λαμβάνει χώρα ένα τμηματικό «δίπλωμα» και «ξεδίπλωμα» των χρωμοσωμάτων. Ένα ένζυμο που ονομάζεται DNA γυράση, παίζει αποφασιστικό ρόλο σε αυτή την πορεία. Η σιπροφλοξασίνη αναστέλλει τη DNA γυράση κατά τέτοιο τρόπο ώστε να σταματά τον βακτηριακό μεταβολισμό, αφού ζωτικές πληροφορίες δεν είναι δυνατό να αναγνωσθούν από τα χρωμοσώματα του βακτηρίου.

Η αντίσταση στη σιπροφλοξασίνη αναπτύσσεται αργά και σε διάφορα στάδια (μετάλλαξη πολλαπλών βαθμίδων).

Η σιπροφλοξασίνη δεν παρουσιάζει αντίσταση μέσω πλασμιδίων του τύπου που εμφανίζουν άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα, όπως β-λακτάμες, τετρακυκλίνες ή αμινογλυκοσίδες. Είναι επίσης ενδιαφέρον από κλινικής πλευράς, ότι τα μικρόβια που είναι φορείς πλασμιδίων είναι επίσης πλήρως ευαίσθητα στη σιπροφλοξασίνη.

Λόγω του ειδικού τρόπου δράσης της, η σιπροφλοξασίνη δεν υπόκειται σε διασταυρούμενη ανοχή με άλλα σημαντικά, χημικώς διαφορετικά, μικροβιοκτόνα αντιβιοτικά. Όπως η β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνες, μακρολίδια ή πεπτιδικά αντιβιοτικά, σουλφοναμίδια, τριμεθοπρίμη, ή παράγωγα νιτροφουρανίου. Στο χώρο των ενδείξεων, η σιπροφλοξασίνη παραμένει πλήρως αποτελεσματική σε παθογόνους μικροοργανισμούς, ανθεκτικούς στις πιο πάνω αναφερόμενες ομάδες αντιβιοτικών.

Διασταυρούμενη αντίσταση παρατηρείται στην ομάδα των αναστολέων της γυράσης. Όμως, εξαιτίας της υψηλής πρωτογενούς ευαισθησίας προς τη σιπροφλοξασίνη που εμφανίζουν οι περισσότεροι μικροοργανισμοί, η ανάπτυξη διασταυρούμενης αντίστασης είναι λιγότερο έντονη με το φάρμακο αυτό. Έτσι, η σιπροφλοξασίνη είναι συχνά αποτελεσματική σε παθογόνους μικροοργανισμούς που έχουν ήδη αναπτύξει αντίσταση στους λιγότερο δραστικούς αναστολείς γυράσης. Η σιπροφλοξασίνη, εξαιτίας της χημικής της δομής, δεν επηρεάζεται από τις β-λακταμάσες.

Η σιπροφλοξασίνη μπορεί να συνδυαστεί και με άλλα αντιβιοτικά φάρμακα. Μελέτες *in vitro* με γνωστούς ευαίσθητους μικροοργανισμούς έδειξαν ότι συχνά προκύπτει αθροιστική δράση της σιπροφλοξασίνης σε συνδυασμό με β-λακτάμες και αμινογλυκοσίδες. Συνέργεια ή ανταγωνισμός στην αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκαν σπανίως.

Οι πιθανοί συνδυασμοί φαρμάκων περιλαμβάνουν:

Για *Pseudomonas* spp: αζλοκιλλίνη, κεφταζιδίμη

Για *Streptococci*: μεζλοκιλλίνη, αλζοκιλλίνη, άλλες β-λακτάμες

Για *Staphylococci*: β-λακτάμες και ιδιαίτερα ισοξαζολουλ-πενικιλίνες, βανκομυκίνη

Για αναερόβια: μετρονιδαζόλη, κλινταμυκίνη.

Ενώ μελέτες *in vitro* απέδειξαν την ευαισθησία των περισσότερων στελεχών των ακόλουθων μικροοργανισμών, δεν έχει τεκμηριωθεί κλινική δραστηριότητα για λοιμώξεις άλλες από εκείνες που περιλαμβάνονται στην παράγραφο «ενδείξεις και χρήση».

**Αρνητικά κατά Gram:** *Escherichia coli*, *Klebsiella* species (περιλαμβανομένων αντιστοίχως *Klebsiella pneumoniae* και *Klebsiella oxytoca*), *Enterobacter* species, *Citrobacter* species, *Edwardsiella tarda*, *Salmonella* species, *Shigella* species, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*,

---

*Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Serratia species* (περιλαμβανομένων αντιστοίχως *Serratia marcescens*), *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *haemophilus 16*

*ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter species*, *Aeromonas species*, *Vibrio species* (περιλαμβανομένου αντιστοίχως *V. cholerae* *Brucella melitensis*, *Pasteurella multocida* και *Legionella species*). Η ευαισθησία των στελεχών *Brucella* είναι οριακή.

**Θετικά κατά Gram:** *Staphylococcus aureus* (περιλαμβανομένων ευαίσθητων και ανθεκτικών στην μεθικιλίνη στελεχών), αρνητικός για *Coagulase*, *Staphylococcus species* (περιλαμβανομένου του *Staphylococcus epideridis*), *Streptococcus pyogenes* και *Streptococcus pneumoniae*.

Τα περισσότερα στελέχη στρεπτόκοκκων, περιλαμβανομένου του *Streptococcus faecalis*, είναι σε μέτριο, μόνο, βαθμό ευαίσθητα ή οριακά ευαίσθητα στην σιπροφλοξασίνη, όπως το *Mycobacterium tuberculosis* και η *Chlamydia trachomatis*.

Οι σταφυλόκοκκοι κατά κανόνα, είναι μετρίως ή οριακά ευαίσθητοι.

Τα περισσότερα στελέχη της *Pseudomonas caracica* και μερικά στελέχη της *Pseudomonas maltophilia* είναι ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη, όπως και τα αναερόβια βακτήρια, περιλαμβανομένων του *Bacteroides fragilis* και του *Clostridium difficile*.

Η σιπροφλοξασίνη είναι λιγότερο δραστική όταν ελέγχεται σε όξινο pH. Το μέγεθος του υλικού ενοφθαλμισμού, έχει μικρή επίδραση όταν ελέγχεται *in vitro*. Η ελάχιστη μικροβιοκτόνος συγκέντρωση (MBC) δεν υπερβαίνει γενικά την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) περισσότερο από 2 φορές. Αντίσταση στην σιπροφλοξασίνη *in vitro* αναπτύσσεται αργά (μετάλλαξη πολλαπλών βαθμίδων).

Η χορήγηση της σιπροφλοξασίνης μετά από έκθεση σε βακίλλους άνθρακα αποσκοπεί στην μείωση της επίπτωσης ανάπτυξης νόσου. Τα επίπεδα που επιτυγχάνονται μετά από χορήγηση σιπροφλοξασίνης σε ανθρώπους, πιστεύεται ότι είναι επαρκή για προβλεπόμενη κλινική επιτυχία του φαρμάκου, στη συγκεκριμένη ένδειξη.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

### Απορρόφηση

Η σιπροφλοξασίνη απορροφάται ταχέως και εκτενώς κυρίως από το γαστρεντερικό σωλήνα με χρόνο υποδιπλασιασμού 2-15 λεπτά.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%-80%, χωρίς ουσιαστική απώλεια από το μεταβολισμό πρώτης δόδου. Οι συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος αυξάνονται ευθέως

ανάλογα με τη δόση, όπως φαίνεται παρακάτω:

Δόση (mg) από το στόμα	Μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (mcg/ml)	Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) (mcg hr/ml)
250	1.2	4.8
500	2.4	11.6
750	4.3	20.2
1000	5.4	30.8

Μέσες συγκεντρώσεις ορού σιπροφλοξασίνης (mg/l) μετά από του στόματος χορήγηση (Χρόνος από τη λήψη του δισκίου)			
Χρόνος (h)	250mg	500mg	750mg
0.5	0.9	1.7	2.9
1.0	1.3	2.5	3.5
2.0	0.9	2.0	2.9
4.0	0.5	1.3	1.7
8.0	0.3	0.6	0.8

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος επιτυγχάνονται 1 έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα, εφάπαξ δόσεων 250, 500, ή 750mg δισκίων σιπροφλοξασίνης.

Η απορρόφηση μπορεί να καθυστερήσει όταν η σιπροφλοξασίνη συγχωρηγείται με φαγητό, με αποτέλεσμα οι μέγιστες συγκεντρώσεις να εμφανίζονται πιο κοντά στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση, παρά στη μία. Εντούτοις, η ολική συγκέντρωση δεν επηρεάζεται ουσιαστικά.

### **Κατανομή**

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η σιπροφλοξασίνη κατανέμεται ευρύτατα σε ολόκληρο το σώμα. Η ουσία βρίσκεται στο πλάσμα κυρίως σε μη ιονισμένη μορφή. Η σιπροφλοξασίνη μπορεί να διαχέεται ελεύθερα στον εξωαγγειακό χώρο.

Ο μεγάλος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 2-3 L/kg βάρους σώματος (κάπως μικρότερος στους ηλικιωμένους) δείχνει ότι η σιπροφλοξασίνη διεισδύει στους ιστούς, με αποτέλεσμα συγκεντρώσεις, οι οποίες σαφώς υπερβαίνουν τα επίπεδα πλάσματος, τόσοσ

---

στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ιδίως στους γεννητικούς ιστούς. Η σιπροφλοξασίνη υπάρχει υπό ενεργό μορφή στο σίελο, τις ρινικές εκκρίσεις, τα πτύελα, το υγρό των φυσαλίδων στο δέρμα, τη λέμφο, το περιτοναϊκό υγρό, τη χολή και τις εκκρίσεις.

Το φάρμακο διαχέεται ανεπαρκώς στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), όμως οι συγκεντρώσεις στο ENY είναι γενικά το 10% περίπου των μεγίστων συγκεντρώσεων στον ορό του αίματος. Σιπροφλοξασίνη ανιχνεύτηκε στο δέρμα, το λίπος, τους μύς, τους χόνδρους και τα οστά.

### **Μεταβολισμός**

Η σιπροφλοξασίνη επίσης μεταβολίζεται. Τέσσερις μεταβολίτες προσδιορίστηκαν στα ούρα του ανθρώπου, οι οποίοι, μαζί, αντιστοιχούν στα 35%, περίπου, μιας δόσεως από το στόμα. Έχουν αναγνωρισθεί ως διαιθυλοπροφλοξασίνη. Οι μεταβολίτες έχουν αντιμικροβιακή δράση, αλλά είναι λιγότερο δραστικοί από την αναλλοίωτη σιπροφλοξασίνη.

### **Αποβολή**

Η σιπροφλοξασίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη δια της νεφρικής οδού και σε μικρότερο βαθμό, από άλλες οδούς.

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της απομακρύνσεως της αναλλοίωτης σιπροφλοξασίνης για περίοδο 24-48 ωρών μετά από την χορήγηση είναι 3.1 – 5.1 ώρες. Η κινητική της απομακρύνσεως είναι γραμμική και μετά από επανειλημμένη χορήγηση ανά 12ωρα διαστήματα δεν ανιχνεύεται άλλη άθροιση μετά την επίτευξη ισορροπίας κατανομής (σε 4-5 χρόνους υποδιπλασιασμού).

Η απομάκρυνση δια των νεφρών λαμβάνει χώρα κυρίως τις πρώτες 12 ώρες από τη χορήγηση.

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ο χρόνος υποδιπλασιασμού της σιπροφλοξασίνης παρατείνεται ελαφρά. Μπορεί να χρειασθούν προσαρμογές της δοσολογίας (βλ. Δοσολογία και χορήγηση).

### **Απέκκριση σιπροφλοξασίνης (% της δόσης)**

	<b>Ούρα</b>	<b>Κόπρανα</b>
Σιπροφλοξασίνη	44.7	25.0
Μεταβολίτες (M1-M4)	11.3	7.5

Περίπου 40 έως 50% μιας δόσεως, που χορηγείται από το στόμα, απεκκρίνονται στα ούρα ως αναλλοίωτο φάρμακο και 39% από τα κόπρανα. Μετά από δόση 250mg από το στόμα, οι συγκεντρώσεις της σιπροφλοξασίνης στα ούρα υπερβαίνουν συνήθως, τα 200mcg/ml κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ωρών και είναι περίπου 30mcg/ml στις 8 έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απέκκριση της σιπροφλοξασίνης στα ούρα είναι σχεδόν πλήρης μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση.

Η νεφρική κάθαρση της σιπροφλοξασίνης είναι μεταξύ 0,18-0,3L/h/kg και η ολική κάθαρση σώματος 0,48-0,60L/h/kg. Η νεφρική κάθαρση της σιπροφλοξασίνης υπερβαίνει τη φυσιολογική ταχύτητα σπειραματικής διήθησεως των 120ml/λεπτό. Έτσι, σημαντικό ρόλο στην απέκκρισή της φαίνεται ότι παίζει η ενεργητική απέκκριση από τα ουροφόρα σωληνάρια πέρα από τη συνήθη σπειραματική διήθηση.

Η μη-νεφρική κάθαρση της σιπροφλοξασίνης οφείλεται κυρίως σε ενεργό απέκκριση από το έντερο καθώς και σε μεταβολισμό. Το 1% της δόσης απεκκρίνεται δια των χοληφόρων.

Παρόλο που οι συγκεντρώσεις της σιπροφλοξασίνης στη χολή είναι αρκετές φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος, μετά τη χορήγηση από το στόμα μικρή μόνο ποσότητα της δόσεως από το στόμα ανακτώνται από τα κόπρανα μέσα σε 5 ήμερες από τη χορήγηση.

#### **Κυστική ίνωση σε παιδιά:**

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών σε παιδιά με κυστική ίνωση έχουν δείξει ότι συνιστώνται δοσολογίες 20mg/kg 2 φορές ημερησίως από το στόμα ή 10mg/kg 3 φορές ημερησίως ενδοφλέβια, για να επιτευχθούν συγκεντρώσεις σε σχέση με το χρόνο, συγκρίσιμες με εκείνες που επιτυγχάνονται σε ενήλικες στη συνιστώμενη δοσολογία.

### **5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας:**

#### **Οξεία τοξικότητα**

Η οξεία τοξικότητα της σιπροφλοξασίνης, μετά από στοματική χορήγηση μπορεί να χαρακτηριστεί ως πολύ χαμηλή. Η LD<sub>50</sub>, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 125-290mg/kg και εξαρτάται από το είδος του ζώου.

Είδος ζώου	Τρόπος χορήγησης	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Ποντικός	Στοματική	Περίπου 5000
Αρουραίος	Στοματική	Περίπου 5000
Κουνέλι	Στοματική	Περίπου 2500

#### **Μελέτες υποξείας τοξικότητας 4 εβδομάδων**

Δόσεις μέχρι και 100mg/kg, σε αρουραίου ήταν ανεκτές χωρίς καμία βλάβη. Ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις που οφείλονται σε απελευθέρωση ισταμίνης, παρατηρήθηκαν σε σκύλους.

#### **Υποχρόνιες μελέτες τοξικότητας (περίοδος 3 μηνών)**

Όλες οι δόσεις μέχρι και 500mg/kg ήταν ανεκτές χωρίς βλάβη στα όργανα των αρουραίων, ενώ σε πιθήκους στην ομάδα υψηλότερης δόσης (135Mg/kg) παρατηρήθηκαν μεταβολές στα νεφρικά σωληνάρια και κρυσταλλουρία.

#### **Μελέτες χρόνιας τοξικότητας (περίοδος 6 μήνες)**

---

Δόσεις μέχρι και 500mg/kg και 30mg/kg ήταν ανεκτές χωρίς βλάβη από τους αρουραίους και στους πιθήκους αντιστοίχως. Μεταβολές στα νεφρικά σωληνάρια παρατηρήθηκαν σε μερικούς πιθήκους στην ομάδα υψηλής δοσολογίας (90mg/kg).

### **Καρκινογένεση**

Σε μελέτες καρκινογένεσης στα ποντίκια (21 μήνες) και στου αρουραίους (24 μήνες) με δόσεις μέχρι και 1000mg/kg βάρος σώματος/ημέρα στα ποντίκια και 125mg/kg βάρος σώματος/ημέρα στους αρουραίους (που αυξήθηκε σε 250mg/kg βάρος σώματος/ημέρα μετά από 22 εβδομάδες), δεν υπήρχε μαρτυρία καρκινογενούς ιδιότητας, σε καμία δοσολογία.

### **Μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή**

#### Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους

Η γονιμότητα, η ενδομήτρια ή μετά τη γέννηση ανάπτυξη του νεογνού και η γονιμότητα της επόμενης γενεάς δεν επηρεάζονται από τη χορήγηση της σιπροφλοξασίνης.

#### Μελέτες εμβρυοτοξικότητας

Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν εμβρυοτοξική ή τερατογενετική δράση της σιπροφλοξασίνης.

### **Περί και μεταγεννητική ανάπτυξη στους αρουραίους**

Δεν ανιχνεύθηκαν αρνητικές επιδράσεις περί και μετά τη γέννηση των ζώων. Στο τέλος της περιόδου ανάπτυξης, οι ιστολογικές έρευνες δεν έδειξαν κανένα σημείο αρθρικής βλάβης στα νεαρά ζώα.

### **Μεταλλαξιόγonos δράση**

Οκτώ (8) δοκιμασίες μεταλλαξιόγonos δράσης in-vitro έχουν γίνει με σιπροφλοξασίνη τα δε αποτελέσματα των δοκιμασιών καταχωρούνται παρακάτω:

- Δοκιμασία μικροσωμάτων σαλμονέλας (αρνητική)
- Δοκιμασία αποκατάστασης DNA E. Coli (αρνητική)
- Δοκιμασία προοδευτικής μεταλλάξεως των κυττάρων του λεμφώματος των ποντικών (θετική)
- Δοκιμασία HGPRT V79 κυττάρων κινέζικου κρικητού (αρνητική)
- Δοκιμασία μεταπλάσεως εμβρυϊκών κυττάρων συριακού κρικητού (αρνητική)
- Δοκιμασία σημειακής μεταλλάξεως *Saccharomyces cerevisiae* (αρνητική)
- Δοκιμασία μιτωτικού χιασμού και γονιδιακής μετατροπής του *Saccharomyces cerevisiae* (αρνητική)
- Δοκιμασία αποκατάστασης DNA ηπατοκυττάρων επίμους (θετική)

Έτσι, 2 από τις 8 δοκιμασίες ήταν θετικές, αλλά τα ακόλουθα 3 συστήματα δοκιμασιών in vitro έδωσαν αρνητικά αποτελέσματα:

- Δοκιμασία αποκατάστασης DNA ηπατοκυττάρων επίμους
- Δοκιμασία μικροπυρήνα (ποντικοί)
- Δοκιμασία επικρατούντος θανατηφόρου παράγοντα (ποντικοί)

Παρόλο που οι δύο από τις οκτώ in vitro αναλύσεις ήταν θετικές, όλες οι in vivo δοκιμασίες έδωσαν τελικά αρνητικά αποτελέσματα.

Εν κατακλείδι, η σιπροφλοξασίνη δεν παρουσιάζει κανένα μεταλλαξιογόνο κίνδυνο. Αυτό συμπεραίνεται από τα αρνητικά αποτελέσματα των μακροχρόνιων μελετών στα ποντίκια και τους αρουραίους.

### **Ειδικές μελέτες τοξικότητας**

Είναι γνωστό από συγκριτικές μελέτες σε ζώα, με παλαιότερους αναστολείς γυράσης (π.χ. ναλιδιζικό και πιπεμιδικό οξύ) ή και με πιο σύγχρονους (π.χ. ναρφλοξασίνη και οφλοξασίνη) ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων έχει ένα χαρακτηριστικό προφίλ βλαβών.

Βλάβες στα νεφρά, σε χόνδρους αρθρώσεων σε νεαρά ζώα και στους οφθαλμούς μπορεί να αποδοθούν στα φάρμακα αυτά.

### **Νεφρική τοξικότητα**

Ο σχηματισμός κρυστάλλων που παρατηρήθηκε σε μελέτες σε ζώα παρουσιάζεται κυρίως σε συνθήκες pH που δεν ισχύουν για τον άνθρωπο.

Συγκριτικά με μια γρήγορη έγχυση, μία αργή έγχυση της σιπροφλοξασίνης ελαττώνει τον κίνδυνο κρυσταλλικής καθίζησης.

Η καθίζηση των κρυστάλλων στα νεφρικά σωληνάρια δεν οδηγεί αυτόματα και άμεσα σε νεφρικές βλάβες. Μελέτες σε ζώα, έδειξαν ότι οι βλάβες εμφανίζονται μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων που είχαν ως αποτέλεσμα υψηλές τιμές κρυσταλλουρίας.

Π.χ. παρ' όλο που οι μεγάλες δόσεις προκαλούν πάντοτε κρυσταλλουρία, αυτές οι δόσεις είχαν γίνει ανεκτές για διάρκεια 6 μηνών χωρίς να προκαλέσουν βλάβες και χωρίς να συμβούν αντιδράσεις ξένου σώματος στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια.

Δεν έχουν παρατηρηθεί βλάβες των νεφρών χωρίς την παρουσία κρυσταλλουρίας. Η νεφρική βλάβη που έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ζώων δεν πρέπει, επομένως, όπως στην περίπτωση των αμινογλυκοσιδών, να θεωρηθεί ως πρωτογενή τοξική δράση της σιπροφλοξασίνης πάνω στους νεφρικούς ιστούς, αλλά ως τυπική δευτερογενής αντιφλεγμονώδης αντίδραση ξένου σώματος που οφείλεται στην καθίζηση κρυσταλλικών ενώσεων της σιπροφλοξασίνης, μαγνησίου και πρωτεΐνης.

### **Μελέτες αρθρικής τοξικότητας**

Όπως είναι γνωστό και για άλλους αναστολείς γυράσης, η σιπροφλοξασίνη προκαλεί βλάβες στις μεγάλες αρθρώσεις, που φέρουν το βάρος του σώματος, σε ζώα που βρίσκονται στην φάση της ανάπτυξης.

Η έκταση της βλάβης του χόνδρου εξαρτάται από την ηλικία, το είδος του ζώου και τη δοσολογία. Η βλάβη μπορεί να ελαττωθεί με αφαίρεση του βάρους από τις αρθρώσεις.



---

Μελέτες σε ανεπτυγμένα ζώα (αρουραίους, σκύλους) δεν έδειξαν αρνητική βλάβη στο χόνδρο.

#### **Μελέτες που αποσκοπούν στον αποκλεισμό καταρρακτογόνου δράσης**

Βασιζόμενοι στις μελέτες, μπορούμε να πούμε ότι από τοξικολογικής πλευράς, η θεραπεία με σιπροφλοξασίνη δεν δημιουργεί κανένα κίνδυνο πρόκλησης καταρράκτη, ιδιαίτερα όταν με την παρεντερική χορήγηση θεωρείται ότι επιτυγχάνεται η μέγιστη βιοδιαθεσιμότητα και η διάρκεια της χορήγησης ήταν 6 μήνες.

#### **Μελέτες ανεκτικότητας του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του οφθαλμού**

Η σιπροφλοξασίνη δεσμεύεται σε δομές που περιέχουν μελανίνη, συμπεριλαμβανομένου και του αμφιβληστροειδούς χιτώνα του οφθαλμού. Οι δυναμικές επιδράσεις της σιπροφλοξασίνης στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του οφθαλμού εκτιμήθηκαν σε πειράματα σε ζώα. Η θεραπεία με σιπροφλοξασίνη δεν είχε καμία επίδραση στη μορφολογία του αμφιβληστροειδούς και στα ηλεκτροδιαγνωστικά ευρήματα.

### **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

#### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:**

- Starch maize
- Cellulose microcrystalline
- Crospovidone
- Colloidal hydrated silica
- Magnesium stearate
- Coating excipients

#### **6.2. Ασυμβατότητες:**

Δεν αναφέρονται για τα δισκία.

#### **6.3. Διάρκεια ζωής:**

36 μήνες

#### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , μακριά από τα παιδιά.

#### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:**

Blisters αποτελούμενα από διαφανές άχρωμο PVC/PVDC και aluminium foil.

#### **6.6. Οδηγίες χρήσης / χειρισμού:**

Δεν εφαρμόζεται.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

Σ.Μ. Φαρμακευτικά Προϊόντα Ε.Π.Ε.  
Αγίου Όρους 43-45  
Πειραιάς Τ.Κ.: 185 45  
Αθήνα  
Τηλ.: 210-4284211  
Fax: 210-4080105

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**

53301/22-9-2010

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

09/2010