

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**FORTERRA®**

**(Ciprofloxacin)**

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

FORTERRA®

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Forterra F.C. tabs 250mg: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 291.5 mg Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate, που αντιστοιχούν σε 250mg ciprofloxacin.

Forterra F.C. tabs 500mg: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 583 mg Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate, που αντιστοιχούν σε 500mg ciprofloxacin.

Forterra F.C. tabs 750mg: Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 872.7 mg Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate, που αντιστοιχούν σε 750mg ciprofloxacin.

Forterra Sol. I.V. Inf. 100mg/50ml: Μία φιάλη των 50ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 127,2mg ciprofloxacin lactate, που αντιστοιχούν σε 100mg ciprofloxacin.

Forterra Sol. I.V. Inf. 200mg/100ml Μία φιάλη των 100ml διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση περιέχει 254,4mg ciprofloxacin lactate, που αντιστοιχούν σε 200mg ciprofloxacin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

#### Λοιμώξεις των κατωτέρων Αναπνευστικών οδών

Χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά

Προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Δεν είναι αποτελεσματική στην πνευμονία από πνευμονιόκκο.

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 & Δερματικών σχηματισμών**

#### Χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά

Προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter Cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* και *Staphylococcus epidermidis* (στελέχη ανθεκτικά στην 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 των Αρθρώσεων**

#### Χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά

Προκαλούμενες ειδικότερα από *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* όπως και εντεροβακτηριακά γενικώς.

### **Λοιμώξεις του ουροποιητικού**

#### Χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά

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

#### Από του στόματος

α. Κατωτέρω ουροποιητικού συστήματος όπως χρόνια προστατίτις και υποτροπιάζουσα ή χρόνια κυστίτις προκαλούμενη από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς στις πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες gram-αρνητικούς, όπως από *E.coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella Morganii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

β. Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων. Η σιπροφλοξασίνη είναι δραστική στη θεραπεία μαλακού έλκους. Γονοκοκκικές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη γονοκόκκου.

### **Λοιμώξεις του Γαστρεντερικού συστήματος**

#### Από του στόματος

Σε γαστρεντερίτιδες από *Salmonella Typhii*, *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, και διάρροια ταξιδιωτών.

#### Παρεντερικά

Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε συνδυασμό με αντιμικροβιακά με αναερόβιο δράση.

Σηψαιμία, Ενδοκαρδίτις

## Από του στόματος και παρεντερικά

Από gram-αρνητικά νοσοκομειακά πολυανθεκτικά παθογόνα στελέχη. Ενδοκαρδίτις από πυρετό Q (Coxiella burnetii).

## Από του στόματος

Προφύλαξη από λοιμώξεις του ΚΝΣ από N.Meningitidis.

### 4.2 Δοσολογία και

#### τρόπος χορήγησης 4.2.1

##### Δοσολογία

Από το στόμα

Η συνηθισμένη δόση ενηλίκων για ασθενείς με λοιμώξεις των ουροφόρων οδών είναι 250 mg κάθε 12 ώρες. Σε ασθενείς με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις του ανωτέρου ουροποιητικού, 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 επιπλεγμένες λοιμώξεις όπως και λοιμώξεις από P. aeruginosa, μπορεί να χορηγηθεί δοσολογία 750mg κάθε 12 ώρες.

Εντόπιση της λοίμωξης	Τύπος ή Βαρύτητα	Δόση Μονάδας	Συχνότητα	Ημερ. δόση
Ουροποιητικό	Ήπια/μέτρια	250 mg	ανά 12ωρο	500 mg
	Βαρειά/επιπλεγμένη	500 mg	ανά 12ωρο	1000 mg
Αναπνευστικό	Ήπια/μέτρια	500 mg	ανά 12ωρο	1000 mg
Κυστική ίνωση	Βλ. Στο τέλος του Κεφ. 4.2.			
Πρόληψη άνθρακα		500 mg	ανά 12ωρο	1000 mg
Πρόληψη Μηνιγγίτιδας		500 mg	άπαξ	500 mg
Σοβαρή γαστρεντερίτις		500 mg	ανά 12ωρο	1000 mg
Διάρροια ταξιδιωτών	Ήπια μη δυσεντερική	750 mg	άπαξ	750 mg
	Σοβαρή δυσεντερική	500 mg	ανά 12ωρο για 3 ημέρες	1000 mg
Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις		500 mg	ανά 12ωρο	1000 mg
Οστά/Αρθρώσεις	Βαρειά/επιπλεγμένη	750 mg	ανά 12ωρο	1500 mg
Δέρμα & Δερματικοί σχηματισμοί	Βαρειά/επιπλεγμένη	750 mg	ανά 12ωρο	1500 mg

Για την ένδειξη της πρόληψης του άνθρακα η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατό 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 συνίσταται η έναρξη της θεραπείας με την ενέσιμη μορφή. Η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί από του στόματος.

Στον καθορισμό της δοσολογίας για κάθε συγκεκριμένο ασθενή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η βαρύτητα και η φύση της λοιμώξεως, η ευαισθησία του 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 λοιμώξεως. Γενικά η σιπροφλοξασίνη πρέπει να συνεχίζεται για 3 τουλάχιστον ημέρες μετά την εξαφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της λοιμώξεως.

Η συνηθισμένη διάρκεια είναι 7 - 14 ημέρες εκτός αν ορίζεται διαφορετικά στον ανωτέρω πίνακα. Για βαριές και επιλεγμένες λοιμώξεις μπορεί να χρειασθεί πιο παρατεταμένη θεραπεία. Οι λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων μπορεί να χρειασθούν 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 στο ήπαρ και απεκκρίνεται εν μέρει από τα χοληφόρα. Οι εναλλακτικές αυτές οδοί απομάκρυνσης του φαρμάκου φαίνεται ότι αντιρροπούνται ως προς τη μειωμένη νεφρική απέκκριση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Μολαταύτα συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας, ιδίως σε ασθενείς με βαρεία 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.

### **Συνιστώμενες αρχικές δόσεις και δόσεις συντήρησης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.**

<b>Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)</b>	<b>Δόση</b>
>50	Βλ. συνήθη δοσολογία
30-50	250-500 mg/12 ωρο
5-29	250-500 mg/18 ωρο
Ασθενείς με αιμοδιύλιση ή σε περιτοναϊκή διύλιση	250-500 mg/24 ωρο (μετά τη διάλυση)

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

$$= \frac{\beta \acute{\alpha} \rho \omicron \varsigma \sigma \acute{\omega} \mu \alpha \tau \omicron \varsigma (kg) \times (140 - \eta \lambda \iota \kappa \acute{\iota} \alpha )}{72 \times \kappa \rho \epsilon \alpha \tau \iota \nu \acute{\iota} \nu \eta \omicron \rho \omicron \acute{\upsilon} (mg / dl)}$$

**Άνδρες :** κάθαρση κρεατινίνης

**Γυναίκες :** 0,85 × τιμή υπολογισθείσα για άνδρες.

Η τιμή της κρεατινίνης πρέπει να αντιπροσωπεύει μια σταθερή κατάσταση (steady state) της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με βαρείς λοιμώξεις και με σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να χορηγηθεί δόση 750 mg ανά 18ωρο ή 24ωρο (βλ. πίνακα). Οι ασθενείς όμως αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η συγκέντρωση της σιπροφλοξασίνης στον ορό να μετριέται περιοδικά. Μέγιστες τιμές (1-2 ώρες μετά τη χορήγηση) που ξεπερνούν τα 50 mcg/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

### **Παρεντερικά**

#### **Δοσολογία**

Γενικές δοσολογικές συστάσεις: Η δοσολογία της ενδοφλέβιας σιπροφλοξασίνης καθορίζεται από τη βαρύτητα και τον τύπο της λοιμώξεως, την ευαισθησία του αιτιολογικού μικροβιακού παράγοντα (ή μικροβίων) και την ηλικία, το βάρος και τη νεφρική λειτουργία του ασθενούς.

#### **Ενήλικες**

Τα δοσολογικά όρια για ενήλικες είναι 100mg-200mg δύο φορές την ημέρα. Εν τούτοις, σε σηπτικούς όπως και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, ή ασθενείς με συστηματικές λοιμώξεις από *Pseudomonas aeruginosa* δύναται και πρέπει να χορηγηθεί δόση 200-400mg/8ωρο.

Για λοιμώξεις των κατωτέρων και ανωτέρων ουροφόρων οδών 100-200mg δύο φορές την ημέρα.

Σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συτήματος 200-400mg δύο φορές την ημέρα, τόσο για λοιμώξεις των ανωτέρων όσο και για λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών.

Για την πρόληψη του άνθρακα χορηγούνται ενδοφλεβίως 400mg δύο φορές την ημέρα. Η χορήγηση του φαρμάκου για αυτήν την ένδειξη θα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την πιθανή ή τη βέβαιη εισπνοή.

Στην πλειονότητα των άλλων λοιμώξεων πρέπει να χορηγούνται 200mg δύο φορές την ημέρα, με επιφύλαξη στις λοιμώξεις από *P. aeruginosa* όπου η δοσολογία πρέπει να είναι μεγαλύτερη.

#### **Προσαρμογές της δοσολογίας**

Η σιπροφλοξασίνη αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά, όμως το προϊόν μεταβολίζεται επίσης στο ήπαρ και απεκκρίνεται μερικώς δια μέσου των χοληφόρων και επιπλέον αποβάλλεται μέσω της διεντερικής οδού. Αυτές οι εναλλακτικές πορείες αποβολής φαίνεται ότι αντιρροπούν τη μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, προσαρμογές της δόσης συνήθως δεν απαιτούνται εκτός από τις παρακάτω καταστάσεις (συνθήκες) :

##### **1. Μειωμένη νεφρική λειτουργία**

Κάθαρση κρεατινίνης < 20ml/min ή επίπεδα κρεατινίνης ορού >3mg/100ml. Η δόση ελαττώνεται στο 50% της πλήρους δόσεως ανά 24ωρο.

##### **2. Μειωμένη νεφρική λειτουργία και αιμοδιύλιση**

Δόση όπως παραπάνω. Τις ημέρες της αιμοδιύλισης, η χορήγηση των δόσεων να γίνεται μετά το πέρας της αιμοδιύλισεως.

##### **3. Μειωμένη ηπατική λειτουργία**

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας

##### **4. Μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία**

Κανονική δόση ανά 24ωρο ή ελάττωση της δόσης κατά 50 %, εάν κριθεί απαραίτητο. Συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου.

#### **Διάρκεια Θεραπείας**

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοιμώξεως, την κλινική κατάσταση και τα μικροβιολογικά ευρήματα. Για οξείες λοιμώξεις η συνηθισμένη περίοδος θεραπείας είναι 5-7 ημέρες. Γενικά η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον 3 ημέρες μετά την εξαφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της λοιμώξεως.

Για την ένδειξη της πρόληψης του άνθρακα, η ολική διάρκεια της προληπτικής αγωγής είναι 60 μέρες

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

#### 4.2.2 Χορήγηση

Η σιπροφλοξασίνη πρέπει να χορηγείται σε έγχυση διάρκειας μεγαλύτερης των 60 λεπτών. Η βραδεία έγχυση σε μεγάλη φλέβα ελαχιστοποιεί τη δυσανεξία από τον άρρωστο και μειώνει τον κίνδυνο ερεθισμού της φλέβας.

Το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να εγχυθεί είτε απευθείας ή μετά από ανάμιξη με άλλα συμβατά διαλύματα για έγχυση (βλ. παρ 6.2. Ασυμβατότητες).

Οι φιάλες εγχύσεως των 50ml (100mg), των 100ml (200mg) και των 200ml (400mg), καθώς και τα flexi-bags των 100ml (200mg) και των 200ml (400mg) μπορούν να εγχυθούν αμέσως.

#### Από το στόμα και παρεντερικά

##### Ηλικιωμένοι

Παρόλο που στους ηλικιωμένους βρίσκονται υψηλότερα επίπεδα σιπροφλοξασίνης στον ορό του αίματος, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με τη μικρότερη δόση ανάλογα με τη σοβαρότητα της πάθησης και της κάθαρσης κρεατινίνης.

##### Έφηβοι και παιδιά

Όπως με άλλα φάρμακα της κατηγορίας της, η σιπροφλοξασίνη αποδείχθηκε ότι προκαλεί αρθροπάθεια στις αρθρώσεις ανήλικων ζώων που φέρουν το βάρος του σώματος. Παρόλο που η σπουδαιότητα του φαινομένου αυτού για τον άνθρωπο είναι άγνωστη, η χρήση της σε παιδιά και εφήβους στην ηλικία της αναπτύξεως αντενδείκνυται.

Εξαιρέση αποτελούν οι παροξύνσεις της ινοκυστικής νόσου και η πρόληψη της ανάπτυξης του πνευμονικού άνθρακα (βλ.κατωτέρω).

##### Κυστική ίνωση

Σε ενήλικες με λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών από ψευδομονάδα η δοσολογία είναι εκείνη των λοιμώξεων από *P.aeruginosa*.

Σε παιδιά με κυστική ίνωση (ηλικίας 5-17 ετών) με οξεία αναπνευστική παρόξυνση, ενδείκνυται η χορήγηση από το στόμα 20mg/kg βάρους σώματος 2 φορές την ημέρα (μέγιστη δοσολογία 1500mg ημερησίως) ή 10mg/kg βάρους σώματος ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες (μέγιστη ημερήσια δοσολογία 1200mg). Η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα μεγαλύτερο των 60min.

Διαδοχική θεραπεία θα μπορούσε επίσης να χορηγηθεί με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα : 10 mg/kg βάρους σώματος, ενδοφλέβια κάθε 8 ώρες (μέγιστη ημερήσια δοσολογία 1200mg), ακολουθούμενη από 20mg/kg βάρους σώματος, από του στόματος 2 φορές την ημέρα (μέγιστη δοσολογία 1500mg ημερησίως).

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10-14 ημέρες.

Δεν έχει μελετηθεί η δοσολογία σε παιδιά με επηρεασμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία.

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

Για αυτήν την ένδειξη η αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου υποδεικνύει ότι είναι κατάλληλη η χορήγηση της σιπροφλοξασίνης στα παιδιά με δοσολογία :

Παρεντερικά: 10mg/kg Β.Σ. ενδοφλεβίως δύο φορές την ημέρα. Να μη γίνεται υπέρβαση του μέγιστου των 400mg ενδοφλεβίως ανά δόση (μέγιστη ημερήσια δόση 800mg).

Η χορήγηση του φαρμάκου θα πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την πιθανή ή τη βέβαιη εισπνοή. Η ολική διάρκεια της προληπτικής αγωγής είναι 60 ημέρες.

#### 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. Εξαιρέση αποτελούν οι παροξύνσεις της ινοκυστικής νόσου και η πρόληψη της ανάπτυξης του πνευμονικού άνθρακα (βλ.ανωτέρω 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 ασθενών.

#### 4.4 **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όπως συμβαίνει και με τις άλλες φθοριοκινολόνες έχουν αναφερθεί περιστατικά τενοντίτιδας, που αφορούν συχνότερα τον Αχιλλείο 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 κλινίρεις. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο πόνου στον Αχιλλείο τένοντα (πόνος στην περιοχή του αστραγάλου και της πτέρνας).

Η σιπροφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά, εφήβους, εγκύους ή θηλάζουσες μητέρες. Στην κατηγορία αυτή των ασθενών δεν υπάρχει αρκετή εμπειρία για την ασφάλεια του φαρμάκου. Η χορήγηση σιπροφλοξασίνης από το στόμα προκάλεσε χωλότητα σε σκύλους που δεν είχε ολοκληρωθεί η ανάπτυξη τους. Η ιστοπαθολογική εξέταση των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος του σώματος, στους σκύλους αυτούς, αποκάλυψε μόνιμες βλάβες του χόνδρου. Συναφή φάρμακα όπως το βαλιδιζικό οξύ, η κινόζακίνη και νορφλοξακίνη, προκάλεσαν επίσης διαβρώσεις του χόνδρου των αρθρώσεων που φέρουν το βάρος του σώματος και άλλα σημεία αρθροπάθειας σε ζώα διαφόρων ειδών, που δεν είχε ολοκληρωθεί η ανάπτυξη τους (βλ.Αντενδείξεις)

#### **Κυστική ίνωση σε παιδιά**

Ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων ασφαλείας σε χορήγηση σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών, που στην πλειονότητα τους έπασχαν από κυστική ίνωση, δεν έδειξε σχετιζόμενες με το φάρμακο βλάβες των χόνδρων και των αρθρώσεων.

Κλινικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για να υποστηρίξουν την χορήγηση της σιπροφλοξασίνης σε παιδιά με κυστική ίνωση, για τη θεραπεία της οξείας αναπνευστικής παρόξυνσης που οφείλεται σε *P. aeruginosa*. Εν τούτοις, η χρήση του σε άλλες νόσους εκτός της κυστικής ίνωσης αντενδείκνυται. Σε ασθενείς με κυστική ίνωση η σιπροφλοξασίνη έδειξε να προκαλεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Για τον 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 αντιηλιακή 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 βαρεία αρτηριοσκλήρυνση του εγκεφάλου ή επιληψία, είτε όταν συγχρησιμοποιούνται άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σπασμούς (βλ. "Ανεπιθύμητες ενέργειες"). Προσοχή επί επηρεασμένης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας, ανεπάρκειας G6PD ή βαρείας μασθένειας.

Αποφυγή έκθεσης στο φως και την ακτινοβολία.

Κρύσταλλοι σιπροφλοξασίνης παρατηρήθηκαν σπάνια στα ούρα ανθρώπων, συχνότερα όμως στα ούρα πειραματόζωων.

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 & 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 ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας. Η κολίτις 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 την λήψη άλλων μέτρων.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιπροφλοξασίνης με θεοφυλλίνη μπορεί να οδηγήσει σε υψηλές συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης στο πλάσμα του αίματος και παράταση του χρόνου υποδιπλασιασμού της απομακρύνσεώς της. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεοφυλλίνη. Αν η ταυτόχρονη χρήση δεν μπορεί να αποφευχθεί πρέπει να παρακολουθούνται συχνά τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο πλάσμα και να γίνονται οι κατάλληλες δοσολογικές προσαρμογές.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιπροφλοξασίνης (από το στόμα) με σίδηρο, σουκραλάτη, διδανοσίνη, αντιόξινα και φάρμακα που περιέχουν μαγνήσιο, αργίλιο και ασβέστιο, μειώνουν την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης με αποτέλεσμα χαμηλότερα από τα επιθυμητά επίπεδα στον ορό του αίματος και τα ούρα. 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 προβενεκίδα εμποδίζει την έκκριση της σιπροφλοξασίνης από τα ουροφόρα σωληνάκια 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 ευρέος φάσματος η παρατεταμένη χρήση σιπροφλοξασίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπερβολική ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροβίων. Η συχνή εκτίμηση της κατάστασής του ασθενούς και ο έλεγχος της ευαισθησίας των μικροβίων είναι σημαντικά. Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιασθεί επιμόλυνση πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα.

Μελέτες σε ζώα αλλά και αναφορές σε ανθρώπους έδειξαν ότι ο συνδυασμός κινολονών (αναστολείς γυράσης) και ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (εκτός του ακετυλοσαλικυλικού οξέος) μπορεί να προκαλέσει σπασμούς. Το αυτό έχει αναφερθεί και σε συνδυασμό με φοσκαρνέτη.

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

Παροδική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα η σιπροφλοξασίνη με κυκλοσπορίνη. Επομένως 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 Κύηση**

##### **Κύηση**

Μελέτες αναπαραγωγής έγιναν σε επίμυς και ποντικούς σε δόσεις έως το εξαπλάσιο της συνήθους ημερήσιας δόσεως ανθρώπου και δεν αποκάλυψαν ενδείξεις ελαττώσεων της γονιμότητας ή βλάβης στο κύημα οφειλόμενης στη σιπροφλοξασίνη. Στα κουνέλια, όπως και με τα περισσότερα αντιμικροβιακά φάρμακα η σιπροφλοξασίνη (30 & 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. Δεν υπάρχουν όμως επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες.

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

##### **Γαλουχία**

Η σιπροφλοξασίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι γνωστό ότι η σιπροφλοξασίνη απεκκρίνεται και στο γάλα των επιμύων 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 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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, νεφρική ανεπάρκεια, αναφυλακτικές αντιδράσεις, αιμόλυση και υπογλυκαιμία (ιδιαίτερως επί συγχρόνου χορηγήσεως γλιβενκλαμίδης) είναι δυνατό να εμφανισθούν κατά τη χορήγηση των κινολονών, οι οποίες, εάν δεν γίνουν αντιληπτές από το θεράποντα ιατρό ή τον ασθενή, μπορούν να αποβούν και θανατηφόρες. Επιπλέον, τενοντίτις, ιδιαίτερως του Αχιλλείου τένοντα, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε ρήξη του τένοντος. Ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως αντιπηκτικά παράγωγα κουμαρίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, διότι υπάρχει πιθανότητα αυξησεως της αντιπηκτικής δραστηριότητας πέραν της προβλεπόμενης.

Τοπικός ερεθισμός (αφορά μόνο το ενέσιμο διάλυμα) με πόνο στη θέση της εγχύσεως συνοδευόμενος σε μικρό αριθμό ασθενών από φλεβίτιδα ή θρομβοφλεβίτιδα

Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έχουν αναφερθεί μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της σιπροφλοξασίνης. Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιο συχνές αν ο χρόνος της έγχυσης είναι 30 λεπτά ή λιγότερο. Μπορεί να εμφανισθούν ως τοπικές δερματικές αντιδράσεις οι οποίες εξαφανίζονται αμέσως μετά το τέλος της ένεσης. Ως εκ τούτου η ενδοφλέβια χορήγηση δεν αντενδείκνυται εκτός αν οι αντιδράσεις συνεχισθούν ή χειροτερέψουν.

Η σιπροφλοξασίνη είναι γενικά καλά ανεκτή. Κατά τη διάρκεια της κλινικής έρευνας, 2799 ασθενείς έλαβαν 2868 σειρές του φαρμάκου. Παρενέργειες που θεωρήθηκε πιθανό ότι σχετίζονται με το φάρμακο παρουσιάστηκαν στα 7,3% των σειρών, που θεωρήθηκε ενδεχόμενο να σχετίζονται με το φάρμακο στα 9,2% των σειρών, και που θεωρήθηκε απίθανο να σχετίζονται στα 3%. Η σιπροφλοξασίνη διακόπηκε λόγω παρενεργειών στα 3,5% των σειρών. Αυτές αφορούσαν κυρίως, το γαστρεντερικό σύστημα (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 (2.2%), πόνος-ενόχληση στην κοιλιακή χώρα

(1.7%), κεφαλαλγία (1.2%), ανησυχία (1.1%) και εξάνθημα (1.1%).

Παρακάτω παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ανά οργανικό σύστημα. 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 εξετασθεί από γιατρό, διότι μπορεί να υποκρύπτεται σοβαρή εντερική διαταραχή (ψευδομεμβρανώδης κολίτις). Στις περιπτώσεις αυτές η σιπροφλοξασίνη πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία (π.χ. βανκομυκίνη, από το στόμα, 4 x 250mg/ημέρα). Φάρμακα που εμποδίζουν το περισταλτισμό απαγορεύονται.

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

#### Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, ανησυχία, τρόμος. Πολύ σπάνια: αίσθημα κενού στο κρανίο, εφίδρωση, αστάθεια στη βάδιση, αϋπνία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, μανιακή αντίδραση, ευερεθιστότητα, 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

Στιγμές αιμορραγίες του δέρματος (πετέχειες), σχηματισμός αιμορραγικών φυσαλλίδων (αιμορραγικές πομφόλυγες) και μικρών οζιδίων (βλατίδες) με σχηματισμό εσχάρων που δείχνει αγγειακή προσβολή (αγγειίτις), υπέρχρωση του δέρματος, οζώδες ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, καντιντίαση του δέρματος, εξάψεις, φωτοευαισθησία. Σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell.

Διάμεσος νεφρίτις, ηπατίτις, ηπατική νέκρωση που πολύ σπάνια εξελίσσεται προοδευτικά σε απειλητική για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (π.χ. οίδημα προσώπου, λαιμού, χειλέων, των επιπεφυκότων ή των άκρων χειρών, οίδημα λάρυγγος, αγγειοοίδημα, δύσπνοια που προοδευτικά εξελίσσεται σε απειλητικό 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: θάμβος οράσεως, διαταραχές της οράσεως, (αλλοίωση της αντιλήψεως των χρωμάτων, υπερβολική λαμπρότητα των φώτων), ελάττωση της οπτικής οξύτητας, διπλωπία, οφθαλμοδυνία, 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 τον θώρακα, έξαρση ουρικής αρθρίτιδας, μυαλγίες, τενοντοθλακίτις. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της χορήγησης της σιπροφλοξασίνης παρατηρήθηκε τενοντίτις του Αχιλλείου τένοντα.

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 τενοντίτιδας του Αχιλλείου τένοντα (επώδυνο οίδημα), πρέπει η σιπροφλοξασίνη 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, λόξυγγας, αιμόπτυση, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, πνευμονική εμβολή.

Τα περισσότερα από τα συμβάντα αυτά περιγράφηκαν ως ήπιες ή μέτριες μόνο βαρύτητας υποχώρησαν λίγο χρόνο μετά τη διακοπή του φαρμάκου και δεν 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 επιλομιώσεις με ανθεκτικά βακτηρίδια ή μύκητες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες επί των εργαστηριακών εξετάσεων

Μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων που καταγράφηκαν ως παρενέργειες χωρίς αναφορά σχέσεως προς το φάρμακο

Ηπατικές

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 των αιμοπεταλίων (0.1%), αύξηση των αιμοπεταλίων (0.1%), πανκυτταροπενία (0.1%).

Νεφρικές

Αύξηση της κρεατινίνης του ορού (1.1%), του αζώτου ουρίας αίματος (0.9%).

Έχουν αναφερθεί κρυσταλλουρία, κυλινδρουρία και αιματοουρία.

Άλλες αλλοιώσεις που παρουσιάστηκαν σε σπάνιες περιπτώσεις ήταν: αύξηση της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (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 μονοπύρηνων 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 σιπροφλοξασίνης (<10%) αποβάλλεται από το σώμα μετά από αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**Κωδικός ATC: J01MA02**

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η υδροχλωρική σιπροφλοξασίνη είναι συνθετικό αντιμικροβιακό φάρμακο ευρέος φάσματος. Η σιπροφλοξασίνη μία φθοριοκινολόνη, είναι διαθέσιμη με τη μορφή

μονοϋδροχλωρικού μονοένυδρου άλατος του 1-κυκλοπροπυλ-6-φθορο-1,4-διυδρο-4-οξο-7-(1-πιπεραζινυλο) 3-κινολονοκαρβοξυλικού οξέος. Είναι ασθενώς κιτρινωπή έως κίτρινη κρυσταλλική σκόνη μοριακού βάρους 385,8. Ο εμπειρικός της τύπος είναι  $C_{17}H_{18}FN_3O_3HClH_2O$ .

Η σιπροφλοξασίνη είναι in vitro δραστική κατά ευρέος 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 χρωματοσωμάτων. Ένα ένζυμο που ονομάζεται DNA γυράση παίζει αποφασιστικό ρόλο σε αυτήν την πορεία. Η σιπροφλοξασίνη αναστέλλει την DNA γυράση κατά τέτοιο τρόπο ώστε να σταματά τον βακτηριακό μεταβολισμό, αφού ζωτικές πληροφορίες δεν είναι δυνατό να αναγωσθούν από τα χρωματοσώματα 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 στην σιπροφλοξασίνη.

Λόγω του ειδικού τρόπου δράσης της, η σιπροφλοξασίνη δεν υπόκειται σε διασταυρούμενη αντοχή με άλλα σημαντικά, χημικώς διαφορετικά, μικροβιοκτόνα αντιβιοτικά, όπως οι 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, εξ'αιτίας 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, εξ'αιτίας της χημικής της δομής, δεν επηρεάζεται από τις β-λακταμάσες.

Η σιπροφλοξασίνη μπορεί να συνδυασθεί 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.

Συνέργια ή ανταγωνισμός στην αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκαν σπανίως.

Οι πιθανοί συνδυασμοί φαρμάκων περιλαμβάνουν :

για *Pseudomonas spp*: αζλοκιλλίνη, κεφταζιδίμη

για *Streptococci*: μεζλοκιλλίνη, αζλοκιλλίνη, άλλες β-λακτάμες

για *Staphylococci*: β-λακτάμες και ιδιαίτερα ισοξαζολυλ-πενικιλίνες, βανκομυκίνη

για αναερόβια: μετρονιδαζόλη, κλίνταμυκίνη.

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 των *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* ("περιλαμβανομένης της *Serratia marcescens*), *Yersinia*

enterocolitica, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter species, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Branhamella catarrhalis, Campylobacter species, Aeromonas species, Vibrio species (περιλαμβανόμενου του Vibrio 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 epidermidis), Streptococcus pyogenes και Streptococcus pneumoniae.

Τα περισσότερα στελέχη στρεπτόκοκκων, περιλαμβανομένου του Streptococcus faecalis, είναι σε μέτριο, μόνο, βαθμό ευαίσθητα στην σιπροφλοξασίνη, όπως επίσης τα Mycobacterium tuberculosis και Chlamydia trachomatis.

Οι σταφυλόκοκοι κατά κανόνα, είναι μετρίως ή οριακά ευαίσθητοι.

Τα περισσότερα στελέχη της Pseudomonas carapacia και μερικά στελέχη της Stenotrophomonas maltophilia είναι ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη όπως και τα αναερόβια βακτήρια, περιλαμβανομένου 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 στη 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 τον γαστρεντερικό σωλήνα με χρόνο υποδιπλασιασμού 2-15 λεπτά.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%-80%, χωρίς ουσιαστική απώλεια από το μεταβολισμό πρώτης διόδου. Οι συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος αυξάνονται ευθέως ανάλογα με τη δόση, όπως φαίνεται παρακάτω:

Δόση (mg) από το στόμα	Μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (µg/ml)	Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) (mcg/h/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/ml) 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 750 mg δισκίων σιπροφλοξασίνης.

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση σιπροφλοξασίνης οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ορού επιτεύχθηκαν στο τέλος της έγχυσης. Η φαρμακοκινητική της σιπροφλοξασίνης ήταν γραμμική για ένα εύρος δόσεων έως 400 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως.

<b>Μέσες συγκεντρώσεις ορού σιπροφλοξασίνης (mg/l) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (Χρόνος από την αρχή της έγχυσης (σε ώρες))</b>			
Χρόνος (h)	100mg i.v. (έγχυση 30min)	200mg i.v. (έγχυση 30min)	400mg i.v. (έγχυση 60min)
0.50	1.8	3.4	3.2
0.75	0.80	1.40	3.50
1.00	0.50	1.00	3.90
1.50	0.40	0.70	1.80
2.50	0.30	0.50	1.20
4.50	0.20	0.30	0.70
8.50	0.10	0.10	0.40
1250	0.04	0.10	0.20

Σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων για χορήγηση δόσεων δύο και τρεις φορές ημερησίως ενδοφλεβίως δεν έδωσε ενδείξεις συσσώρευσης του φαρμάκου για τη σιπροφλοξασίνη και τους μεταβολίτες της.

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.

Η ενδοφλέβια έγχυση σιπροφλοξασίνης 200 mg εντός 60 λεπτών ή η από του στόματος χορήγηση 250 mg σιπροφλοξασίνης και οι δύο χορηγούμενες ανά 12ωρο, έδωσαν μια ισοδύναμη επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων ορού/χρόνου (AUC).

Η ενδοφλέβια έγχυση σιπροφλοξασίνης 400 mg εντός 60 λεπτών ανά 12ωρο ήταν βιοϊσοδύναμη με από του στόματος δόση 500 mg σιπροφλοξασίνης χορηγούμενη ανά 12ωρο, όσον αφορά την AUC.

Η ενδοφλέβια έγχυση σιπροφλοξασίνης 400 mg εντός 60 λεπτών ανά 12ωρο επέφερε μέγιστη συγκέντρωση C<sub>max</sub> παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με από του στόματος δόση 750 mg.

Η ενδοφλέβια έγχυση σιπροφλοξασίνης 400 mg εντός 60 λεπτών ανά 8ωρο ήταν ισοδύναμη όσον αφορά την AUC με από του στόματος δόση 750 mg σιπροφλοξασίνης χορηγούμενη ανά 12ωρο.

Οι συγκεντρώσεις 12 ώρες μετά τη χορήγηση 250, 500 ή 750mg είναι 0,1, 1,2 και 0,4 mcg/ml, αντιστοίχως. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70-80%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό και η AUC αυξάνονται ευθέως ανάλογα με τη δόση.

### **Κατανομή**

Μετά την 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, τόσο 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 φουσαλίδων 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.

Η σύνδεση της σιπροφλοξασίνης με τις πρωτεΐνες του ορού του αίματος είναι 20 έως 40%, και δεν είναι αρκετά υψηλή, ώστε να προκαλέσει σημαντικές αλληλεπιδράσεις από τη πρωτεϊνοσύνδεση με άλλα φάρμακα.

### Μεταβολισμός

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

### Αποβολή

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

Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της απομακρύνσεως της αναλλοιώτης 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).

Από του στόματος χορήγηση	Απέκκριση σιπροφλοξασίνης (% της δόσης)	
	Ούρα	Κόπρανα
Σιπροφλοξασίνη	44,7	25,0
Μεταβολίτες (M 1-M4)	11,3	7,5

Περίπου 40 έως 50% μιας δόσης που χορηγείται από το στόμα απεκκρίνονται στα ούρα ως αναλλοίωτο φάρμακο και 39% από τα κόπρανα. Μόνο 10-20% μιας εφάπαξ δόσεως από το στόμα ή ενδοφλεβίως απομακρύνεται υπό μορφή μεταβολιτών. 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 30 mcg/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 πειραματικής διήθησεως των 12ml/λεπτό. Έτσι, σημαντικό ρόλο στην απέκκριση της φαίνεται ότι παίζει η ενεργητική απέκκριση από τα ουροφόρα σωληνάρια πέρα από τη συνήθη πειραματική 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 που χορηγήθηκε ανακτάται από τη χολή.

### Κυστική ίνωση σε παιδιά :

Αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών σε παιδιά με κυστική ίνωση έχουν δείξει ότι συνιστώνται δοσολογίες 20 mg/kg 2 φορές ημερησίως από το στόμα ή 10 mg/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 LD50, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 125-290 mg/kg και εξαρτάται από το είδος του ζώου.

Είδος ζώου	Τρόπος χορήγησης	LD50(mg/kg)
Ποντικός	στοματική	περίπου 5000
Αρουραίος	στοματική	περίπου 5000
Κουνέλι	στοματική	περίπου 2500
Ποντικός	ενδοφλέβια	περίπου 290
Αρουραίος	ενδοφλέβια	περίπου 145
Κουνέλι	ενδοφλέβια	περίπου 125
Σκύλος	ενδοφλέβια	περίπου 250

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

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

Παρεντερική χορήγηση : Με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων στις διάφορες ομάδες ζώων (αρουραίοι 80 mg/kg και πιθήκοι 30 mg/kg) παρατηρήθηκε κρυσταλλουρία που περιείχε σιπροφλοξασίνη. Επίσης, παρατηρήθηκαν μεταβολές σε μερικά νεφρικά σωληνάρια με τυπικές αντιδράσεις ξένου σώματος λόγω κρυσταλλοειδών ιζημάτων. Αυτές οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα νεφρικά σωληνάρια δεν θα πρέπει να ερμηνευθούν (όπως π.χ. στην περίπτωση των αμινογλυκοσιδών) ως πρωτογενή τοξική επίδραση της σιπροφλοξασίνης, αλλά ως δευτερογενείς αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις που οφείλονται στην καθίζηση των κρυσταλλικών συμπλοκών στο σύστημα των άπω εσπειραμένων σωληναρίων (βλέπε επίσης χρόνιες και υποχρόνιες μελέτες ανεκτικότητας).

#### **Υποχρόνιες μελέτες τοξικότητας (περίοδος 6 μηνών)**

Στοματική Χορήγηση: 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.

Παρεντερική χορήγηση: Παρόλο που οι μεταβολές των νεφρικών σωληναρίων που παρατηρήθηκαν στους αρουραίους ήταν σε μερικές περιπτώσεις μικρού μεγέθους, αυτές οι μεταβολές υπήρχαν σε όλες τις δοσολογικές ομάδες των ζώων. Οι μεταβολές αυτές παρατηρήθηκαν στους πιθήκους (ομάδα υψηλής δοσολογίας) 18 mg/kg και συνδέθηκαν με τις ελαφρά ελαττωμένες μετρήσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης

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

Στοματική Χορήγηση : 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).

Παρεντερική χορήγηση : Στους πιθήκους και με δόση 20 mg/kg, καταγράφηκε μικρή άνοδος στη συγκέντρωση της ουρίας και της κρεατινίνης καθώς επίσης και μεταβολές στα άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια.

#### **Καρκινογένεση**

Σε μελέτες καρκινογένεσης στα ποντίκια (21 μήνες) και στους αρουραίους (24 μήνες) με δόσεις μέχρι και 1000 mg/kg βάρος σώματος/ημέρα στα ποντίκια και 125 mg/kg βάρος σώματος/ημέρα στους αρουραίους (που αυξήθηκε σε 250 mg/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.

#### **Μεταλλαξιόγόνος δράση**

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

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

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

- Δοκιμασία αποκαταστάσεως DNA ηπατοκυττάρων επίμυος
- 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 μεταλλαξιόγόνο 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. νορφλοξασίνη 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 σωληνάκια 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 ξένο σώματος στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια.

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 πρωτογενής 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 απ' 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 δυνητικές 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 εκδόχων**

#### **Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Starch maize, Cellulose microcrystalline, Crospovidone, Precipitated silica, Magnesium stearate, Methylhydroxypropylcellulose, Polyethylene glycol, Titanium dioxide E171.

#### **Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση έγχυση:**

Lactic acid, Sodium Chloride, Hydrochloric Acid, Water for injections

### **6.2 Ασυμβατότητες**

#### **Σημαντικές ασυμβατότητες**

Διάλυμα σιπροφλοξασίνης: Αν δεν είναι εξακριβωμένη η συμβατότητα με άλλα εγχύσιμα διαλύματα/φάρμακα το διάλυμα έγχυσης πρέπει να χορηγείται ξεχωριστά. Οι εμφανείς ενδείξεις ασυμβατότητας είναι π.χ. καθίζηση, θόλωση και αποχρωματισμός.

Η ασυμβατότητα εμφανίζεται με όλα τα εγχύσιμα διαλύματα/φάρμακα που είναι φυσικά ή χημικά ασταθή στο pH του διαλύματος (π.χ. πενικιλίνες, διαλύματα ηπαρίνης), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με διαλύματα προσαρμοσμένα σε αλκαλικό pH (pH διαλύματος σιπροφλοξασίνης 3.9-4.5).

Δεν πρέπει να γίνεται καμία προσθήκη στο έτοιμο εναιώρημα.

#### Συμβατά διαλύματα για I.V. έγχυση

Η σιπροφλοξασίνη είναι συμβατή σε φυσιολογικό διάλυμα NaCl, διάλυμα Ringer, διάλυμα δεξτρόζης 5% και 10%, διάλυμα δεξτρόζης +0,225 % NaCl ή 45% NaCl και διάλυμα φρουκτόζης 10%. Όταν το διάλυμα σιπροφλοξασίνης για έγχυση αναμιχθεί με συμβατά διαλύματα, για μικροβιολογικούς λόγους και λόγω της ευαισθησίας στο φως, τα διαλύματα αυτά θα πρέπει να χορηγούνται σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την ανάμιξη.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

*Forterra f.c.tabs 500mg/tab*: 36 μήνες

*Forterra f.c.tabs 250mg/tab & 750mg/tab*: 24 μήνες

*Forterra Sol.IV.Inf. 100mg/50ml & 200mg/100ml*: 24 μήνες

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

Επειδή η σιπροφλοξασίνη παρουσιάζει κάποια φωτοευαισθησία, δεν θα πρέπει οι φιάλες και οι σάκοι να αφαιρούνται από την εξωτερική συσκευασία πριν από τη χρήση.

Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από την υπερβολική θερμότητα και να μην ψύχεται.

Τηρώντας την καλή φαρμακευτική πρακτική, κάθε υδατικό διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 24 ώρες από την Παρασκευή του.

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ )

### 6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε PVC/PVDC Aluminium foil blister. Κάθε κουτί περιέχει 1 blister με 10 δισκία και την οδηγία χρήσης.

Τα διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση συσκευάζονται σε πλαστικές διαφανείς φιάλες, χωρητικότητας 50 & 100 ml, σφραγισμένες με ελαστικό πόμα και μεταλλικό κούτιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη και την οδηγία χρήσης.

### 6.6 Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού

Βλ. Δοσολογία

Η σιπροφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξεως.

**Φυλάσσετε τα φάρμακα μακριά από τα παιδιά.**

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Help A.B.E.E.,  
Βαλαωρίτου 10  
144 52 Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ. 210.2815353

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δισκία:

*Forterra f.c.tabs 250 & 750 mg/tab*:

**6870/2-2-2006**

*Forterra f.c.tabs 500 mg/tab*:

**41308/18-11-2005 & 6870/2-2-2006**

Διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση:

*Forterra Sol.IV.Inf. 100mg/50ml* :

**29091/2-5-2007**

& *200mg/100ml*:

**29092/2-5-2007 & 83903/07/14-3-2008**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Δισκία:

Forterra f.c.tabs 250, 500 & 750 mg/tab: **31/05/1990**

Διαλύματα για ενδοφλέβια έγχυση:

Forterra Sol.IV.Inf. 100mg/50ml : **2-5-2007**

& 200mg/100ml:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SmPC)**

14-03-2008