

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.)

BIVORILAN

(*Ciprofloxacin Hydrochloride Monohydrate*)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ BIVORILAN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Δραστική ουσία : Ciprofloxacin Hydrochloride Monohydrate.

Κάθε δισκίο περιέχει 583,0 mg Ciprofloxacin Hydrochloride Monohydrate που αντιστοιχούν σε 500mg Ciprofloxacin.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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 κατωτέρων αναπνευστικών οδών

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

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

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

Λοιμώξεις δέρματος & δερματικών σχηματισμών

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 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 των αρθρώσεων

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

Λοιμώξεις του ουροποιητικού

α. Ανωτέρου ουροποιητικού συστήματος προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*

rettgeri, *Morganella morganii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

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

γ. Λοιμώξεις γεννητικών οργάνων. Η σιπροφλοξασίνη είναι δραστική στη θεραπεία του μαλακού έλκους. Γονοκοκκικές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη γονόκοκκου.

Λοιμώξεις του γαστρεντερικού συστήματος

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

Σηψαιμία, Ενδοκαρδίτις

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

Προφύλαξη από λοιμώξεις του ΚΝΣ από *N. meningitidis*

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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 ανώτερου 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.

Κατευθυντήριες γραμμές για τη δοσολογία

Εντόπιση της λοίμωξης

Τύπος ή Βαρύτητα

Δόση μονάδας

Συχνότητα

Ημερ. Δόση

Ουροποιητικό

Ήπια/μέτρια

250 mg

ανά 12ωρο

500 mg

Βαρεία/ επιπλεγμένη

500 mg

ανά 12ωρο

1000 mg

Αναπνευστικό

Ήπια/μέτρια

Ο
τ
αν
μό
ν
ο
η
π
υ
κ
ν
ό
τ
η
τ
α
η
τ
η
ς
κ
ρ
ε
α
τ
ι
ν
ί
ν
η
ς
τ
ο
υ
ο
ρ
ο
ύ
ε
ί
ν
α
ι
γ
ν
ω
σ
τή
,
η
π
α
ρ
α
κά
τ
ω
ε
ξ
ί
σ
ω
σ
η
μ
π
ο
ρ
εί
ν
α
χ
ρ
η

σινι 500 mg
οπο ανά 12ωρο
ιηθ 1000 mg
εί
για Κυστική ίνωση
τον βλ. στο τέλος του κεφ. 4.2.
υπο
λογ
ισμ
ό
της Πρόληψη άνθρακα
κρε
ατι 500mg
νίν ανά 12ωρο
ης. 1000mg

Πρόληψη μηνιγγίτιδας
Άνδ
ρες: 500mg
κάθ άπαξ
αρσ 500mg
η
κρε Σοβαρή γαστρεντερίτις
ατιν
ίνης 500mg
= ανά 12ωρο
βάρ 1000mg
ος
σώμ Διάρροια ταξιδιωτών
ατο Ήπια μη δυσεντερική
ς 750mg
(kg) άπαξ
x 750mg
(14
0-
ηλι Σοβαρή δυσεντερική
κία) 500mg
7 ανά 12ωρο για 3 ημέρες
1000mg

Γυν
αίκ Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
ες:
0,8 500mg
5 x ανά 12ωρο
τιμ 1000mg
ή
υπο Οστά/Αρθρώσεις
λογ Βαρεία/ επιπλεγμένη
ισθ 750 mg
είσ ανά 12ωρο
α 1500 mg
για
άνδ Δέρμα &

ρες. Δερματικοί
σηματισμοί
Η Βαρεία/
τιμ επιπλεγμένη
ή 750 mg
της ανά 12ωρο
κρε 1500 mg
ατι
νίν
ης
πρέ
πει
να
αντ
ιπρ
οσ
ωπε
ύει
μία
στα
θερ
οπο
τημ
ένη
κατ
άστ
αση
(ste
ady
stat
e)
της
νεφ
ρικ
ής
λειτ
ουρ
γία
ς.
Σε
ασθ
ενεί
ς με
βαρ
ιές
λοι
μώ
ξεις
και
με
σοβ
αρή
μεί

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.

Δισκία: 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 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 επιπλεγμένες 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 στο ήπαρ και απεκκρίνεται εν μέρει από τα χοληφόρα. Οι εναλλακτικές αυτοί οδοί απομάκρυνσης του φαρμάκου φαίνεται ότι αντιρροπούν τη μειωμένη νεφρική απέκκριση σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Μολαταύτα συνιστάται 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.

Συνιστώμενες αρχικές δόσεις και δόσεις συντήρησης για ασθενείς με μειωμένη νεφρική

ως λειτουργία
η
της Κάθαρση κρεατίνης (ml/min)
νεφρικ κλjhmml(ml/min)
ής Δόση
λειτ >50
ουρ βλ. συνήθη δοσολογία
γία
ς,
μπο 30-50
ρεί 250-500mg/12ωρο
να
χορ 5-29
ηγη 250-500 mg/18ωρο
θεί
δός Ασθενείς με αιμοδύλιση ή σε περιτοναϊκή δύλιση
η 250 - 500mg/24ωρο (μετά τη διάλυση)
750
mg,
ανά
18
ωρ
ο, ή
24
ωρ
ο
(βλ
έπε
πίν
ακα
).
Οι
ασθ
ενεί
ς
όμ
ως
αυτ
οί
πρέ
πει
να
παρ
ακο
λου
θού
ντα
ι
στε
νά
και
η

συγ
κέν
τρο
ση
της
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
στο
ν
ορό
να
μετ
ριέτ
αι
περ
ιοδι
κά.
Μέ
γισ
τες
τιμ
ές
(1-
2
ώρε
ς
μετ
ά
τη
χορ
ήγη
ση)
που
ξεπ
ερν
ούν
τα
50
mc
g/m
l θα
πρέ
πει
να
απο
φεύ
γον
ται.
Σε

ασθ
ενε
ίς
με
νεφ
ρικ
ή
λει
του
ργί
α
σε
μετ
αβα
λλό
μεν
ο
στά
διο
ή
σε
ασθ
ενε
ίς
με
μει
ωμ
ένη
νεφ
ρικ
ή
λει
του
ργί
α
και
ηπα
τικ
ή
ανε
πάρ
κει
α η
μέτ
ρη
ση
της
πυκ
νότ
ητα
ς
της

σιπ
ρο
φλ
οξα
σίν
ης
στο
ν
ορό
του
αίμ
ατο
ς
θα
δώ
σει
πρό
σθε
τη
βοή
θει
α
για
τη
ρύθ
μισ
η
της
δός
ης.

Μει
ωμέ
νη
ηπα
τικ
ή
λειτ
ουρ
γία
Δεν
απα
ιτεί
ται
προ
σαρ
μογ
ή
της
δος
ολο
γίας

Ηλι
κιω
μέν
οι
Παρ
όλο
που
στο
υς
ηλικ
ιωμέ
νους
βρίσ
κοντ
αι
σε
υψη
λότε
ρα
επίπ
εδα
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ς
στον
όρο
του
αίμα
τος,
δεν
είνα
ι
απα
ραίτ
ητη
η
προ
σαρ
μογ
ή
της
δοσ
ολο
γίας.
Οι
ηλικ
ιωμέ
νοι
ασθ
ενεί

ς θα
πρέ
πει
να
θερ
απε
ύοντ
αι
με
τη
μικρ
ότερ
η
δός
η
ανά
λογ
α με
τη
σοβ
αρό
τητα
της
πάθ
ηση
ς
και
της
κάθ
αρσ
ης
κρε
ατιν
ίνης.

*Έφη
βοι
και
παιδ
ιά
Όπω
ς με
άλλ
α
φάρ
μακ
α
της
κατ
ηγο
ρίας
της,
η*

σιπρ
οφλ
οξα
σίγη
απο
δείχ
θηκ
ε ότι
προ
καλ
εί
αρθ
ροπ
άθει
α
στις
αρθ
ρώσ
εις
ανή
λικ
ων
ζώω
ν
που
φέρ
ουν
το
βάρ
ος
του
σώμ
ατος

.
Παρ
όλο
που
η
σπο
υδαι
ότητ
α
του
φαιν
ομέν
ου
αυτ
ού
για
τον
άνθ
ρωπ
ο

είνα
ι
άγν
ωστ
η, η
χρή
ση
της
σε
παιδ
ιά
και
εφή
βους
στη
ν
ηλικ
ία
της
ανα
πτύξ
εως
αντε
νδεί
κνυτ
αι.
Εξάι
ρεσ
η
απο
τελο
ύν
οι
παρ
οξύν
σεις
της
ινοκ
υστι
κής
νόσ
ου
και
η
πρό
ληψ
η
της
ανά
πτυξ
ης
του
πνευ

μονι
κού
άνθ
ρακ
α
(βλ.
κατ
ωτέ
ρω).

*Κυσ
τική
ίνω
ση
Σε
ενήλ
ικες
με
λοιμ
ώξει
ς
των
κατ
ωτέ
ρων
ανα
πνευ
στικ
ών
οδώ
ν
από
ψευ
δομ
ονά
δα η
δοσ
ολο
γία
είνα
ι
εκεί
νη
των
λοιμ
ώξε
ων
από
P.
aeru
gino
sa.*

Σε

παιδ
ιά
με
κυσ
τική
ίνω
ση
(ηλι
κίας
5-17
ετώ
ν)
με
οξει
α
ανα
πνευ
στικ
ή
παρ
όξυν
ση,
ενδε
ίκνυ
ται
η
χορ
ήγη
ση
από
το
στό
μα
20
mg/
kg
βάρ
ους
σώμ
ατος
2
φορ
ές
την
ημέ
ρα
(μέγ
ιστη
δοσ
ολο
γία
150

0
mg
ημε
ρησί
ως).
Διαδ
οχικ
ή
θερ
απεί
α θα
μπο
ρού
σε
επίσ
ης
να
χορ
ηγη
θεί
με
το
ακό
λου
θο
δοσ
ολο
γικό
σχή
μα :
10
mg/
kg
βάρ
ους
σώμ
ατος
ενδο
φλέ
βια
κάθ
ε 8
ώρε
ς
(μεγ
ίστη
ημε
ρήσι
α
δοσ
ολο
γία

120
0
mg)
ακο
λου
θού
μεν
η
από
20
mg/
kg
βάρ
ους
σώμ
ατος
από
του
στό
ματ
ος 2
φορ
ές
την
ημέ
ρα
(μεγ
ίστη
δοσ
ολο
γία
150
0
mg
ημε
ρησί
ως).
Η
συνι
στώ
μεν
η
διάρ
κεια
θερ
απεί
ας
είνα
ι 10-
14
ημέ
ρες.
Δεν

έχει
μελε
τηθε
ί η
δος
ολο
γία
σε
παιδ
ιά
με
επη
ρεα
σμέ
νη
νεφ
ρική
και
ηπα
τική
λειτ
ουρ
γία.

*Πρό
ληψ
η
ανά
πτυξ
ης
πνευ
μονι
κού
άνθ
ρακ
α
μετά
από
πιθα
νή ή
βέβ
αιη
εισπ
νοή
σπό
ρων
βακί
λου
του
άνθ
ρακ
α.
Για*

αυτ
ήν
την
ένδε
ιξη
η
αξιο
λόγ
ηση
οφέ
λου
ς-
κινδ
ύνο
υ
υπο
δεικ
νύει
ότι
είνα
ι
κατ
άλλ
ηλη
η
χορ
ήγη
ση
της
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ς
στα
παιδ
ιά
με
δοσ
ολο
γία :
15m
g/kg
B.Σ.
δύο
φορ
ές
την
ημέ
ρα.
Να
μη
γίνε

ται
υπέ
ρβα
ση
του
μέγι
στο
υ
των
500
mg
ανά
δόσ
η
(μέγ
ιστη
ημε
ρήσι
α
δόσ
η
100
0mg
).
Η
χορ
ήγη
ση
του
φαρ
μάκ
ου
θα
πρέ
πει
να
αρχί
ζει
όσο
το
δυν
ατό
ν
συν
τομ
ότε
ρα
μετ
ά
την
πιθα
νή ή
τη

βέβ
αι
εισπ
νοή.
Η
ολικ
ή
διάρ
κεια
της
προ
ληπ
τική
ς
αγω
γής
είνα
ι 60
ημέ
ρες.

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 & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Όπως συμβαίνει και με τις άλλες φθοριοκινολόνες έχουν αναφερθεί περιστατικά τενοντίτιδας, που αφορούν συχνότερα 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).

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 ναλιδιξικό οξύ, η κινολοξονική 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 συγχορηγούνται άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε σπασμούς (βλ. "Ανεπιθύμητες ενέργειες").

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

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 αλληλεπίδρασης

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, σουκραλφάτη, 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 Η2 υποδοχέων.

Η προβενεκίδη 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 καταστάσεως 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 βιοδιαθεσιμότητα της.

Ταυτόχρονη χορήγηση με μεθοτρεξάτη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα και να αυξήσει την τοξικότητα 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

Μελέτες αναπαραγωγής έγιναν σε επίμυες και ποντικούς σε δόσεις έως το εξαπλάσιο της συνήθους ημερήσιας δόσεως ανθρώπου και δεν αποκάλυψαν ενδείξεις ελαττώσεως 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 εμβυτοτοξικότητα 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 (ιδιαίτερος 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, ιδιαίτερος του Αχίλλειου 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 αύξησεως της αντιπηκτικής δραστηριότητας πέραν της προβλεπόμενης.

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 φυσαλίδων (αιμορραγικές πομφόλυγες) και μικρών οζιδίων (βλατίδες) με σχηματισμό εσχαρών 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 επιπεφυκώτων 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, πολουρία, επίσχεση ούρων, κολπίτιδα, αιμορραγία ουρήθρας, οξέωση.

Καρδιαγγειακό

Αίσθημα παλμών και σπάνια κολπικός περυσισμός, 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, βρογχόσπασμος, πνευμονική εμβολή.

Τα περισσότερα από τα συμβάντα αυτά περιγράφηκαν ως ήπιας ή μέτριας 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 επιλοιομώξεις 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%), ακοκκιοκυτταραιμία, 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 αιματουρία.

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 μονοπυρήνων 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 αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : J01 MA02

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-διδρο-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 αναγνωσθούν 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. Συνέργεια 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, 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 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* (περιλαμβανομένου 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 σταφυλόκοκκοι 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, 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 στη σιπροφλοξασίνη in vitro αναπτύσσεται αργά (μετάλλαξη πολλαπλών βαθμίδων).

Η χορήγηση της σιπροφλοξασίνης μετά από έκθεση σε βακίλους 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 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες :

2 Απορρόφηση

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

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο κεντρικό αίμα 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 (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

από 2.0
ενδο 0.9
φλέ 2.0
βια 2.9
έγχυ
ση 4.0
σιπρ 0.5
οφλ 1.3
οξα 1.7
σίνη
ς οι 8.0
μέσ 0.3
ες 0.6
μέγι 0.8
στες
συγ
κεντ
ρώσ
εις
ορο
ύ
επιτ
εύχθ
ηκα
ν
στο
τέλο
ς
της
έγχυ
σης.
Η
φαρ
μακ
οκιν
ητικ
ή
της
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ς
ήταν
γρα
μμικ
ή
για
ένα
εύρ
ος
δόσ
εων

έως
400
mg
χορ
ηγο
ύμεν
α
ενδο
φλε
βίως
.

**Μέ
σες
συγ
κεντ
ρώσ
εις
ορο
ύ
σιπ
ροφ
λοξ
ασίν
ης
(mg
/l)
μετ
ά
από
ενδο
φλέ
βια
χορ
ήγη
ση
(
X
ρ
ό
ν
ο
ς

α
π
ό

τ
η
ν

α**

ρ
χ
ή

τ
η
ς

έ
γ
χ
υ
σ
η
ς

(
σ
ε

ώ
ρ
ε
ς
)

Χρό
νος
(h)
100
mg
i.v.
(έγχ
υση
30
min
)
20
0m
g
i.v.
(έγ
χυ
ση
30
mi
n)
4
0
0
m
g

i.
v
·
(
é
γ
χ
v
σ
η
6
0
m
i
n
)

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

125

0
0.04
0.10
0.20

Σύγ
κρισ
η
των
φαρ
μακ
οκιν
ητικ
ών
παρ
αμέτ
ρων
για
χορ
ήγη
ση
δόσ
εων
δύο
και
τρει
ς
φορ
ές
ημε
ρησί
ως
ενδο
φλε
βίως
δεν
έδω
σε
ενδε
ίξεις
συσ
σώρ
ευσ
ης
του
φαρ
μάκ
ου
για
τη
σιπρ
οφλ

οξα
σίνη
και
τους
μετα
βολί
τες
της.

Η
απο
ρρό
φησ
η
μπο
ρεί
να
καθ
υστ
ερή
σει
ότα
ν η
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νη
συγ
χορ
ηγεί
ται
με
φαγ
ητό,
με
απο
τέλε
σμα
οι
μέγι
στες
συγ
κεν
τρό
σεις
να
εμφ
ανίζ
οντ
αι
πιο
κον

τά
στις
2
ώρε
ς
μετ
ά τη
χορ
ήγη
ση,
παρ
ά
στη
μία.
Εντ
ούτ
οις,
η
ολικ
ή
συγ
κέν
τρω
ση
δεν
επι
ρεά
ζετα
ι
ουσ
ιαστ
ικά.

Η
ενδ
οφλ
έβι
α
έγχ
υση
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
200
mg
εντ
ός
60
λεπ
τών
ή η

από
του
στό
ματ
ος
χορ
ήγη
ση
250
mg
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
και
οι
δύο
χορ
ηγο
ύμε
νες
ανά
12ω
ρο,
έδω
σαν
μια
ισο
δύν
αμη
επι
φάν
εια
κάτ
ω
από
την
καμ
πύλ
η
συγ
κεν
τρώ
σεω
ν
ορο
ύ/χ
ρόν
ου
(A
UC
).

Η
ενδ
οφλ
έβι
α
έγχ
υση
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
400
mg
εντ
ός
60
λεπ
τών
ανά
12
ωρ
ο
ήτα
ν
βιοϊ
σοδ
ύνα
μη
με
από
του
στό
ματ
ος
δόσ
η
500
mg
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
χορ
ηγο
ύμε
νη
ανά
12
ωρ
ο,

όσο
ν
αφ
ορά
την
AU
C.

Η
ενδ
οφλ
έβι
α
έγχ
υση
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
400
mg
εντ
ός
60
λεπ
τών
ανά
12ω
ρο
επέ
φερ
ε
μέγι
στη
συγ
κέν
τρω
ση
 C_{\max}
παρ
όμο
ια
με
αυτ
ή
που
παρ
ατη
ρείτ
αι
με
από

του
στό
ματ
ος
δόσ
η
750
mg.

Η
ενδ
οφλ
έβι
α
έγχ
υση
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
400
mg
εντ
ός
60
λεπ
τών
ανά
8ωρ
ο
ήτα
ν
ισο
δύν
αμη
όσο
ν
αφο
ρά
την
AU
C
με
από
του
στό
ματ
ος
δόσ
η
750
mg

σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
χορ
ηγο
ύμε
νη
ανά
12ω
ρο.

Οι
συγ
κεν
τρό
σεις
12
ώρε
ς
μετ
ά τη
χορ
ήγη
ση
250

,
500
ή
750
mg
είνα
ι
0,1,
1,2
και
0,4
mc
g/m
l,
αντι
στοί
χως
. Η
από
λυτ
η
βιο
δια
θεσι
μότ
ητα

είνα
ι
περί
που
70-
80
%.
Οι
μέγι
στε
ς
συγ
κεν
τρώ
σεις
στο
ν
ορό
και
η
ΑΥ
C
αυξ
άνο
νται
ευθ
έως
ανά
λογ
α
με
τη
δός
η.

Κατ
ανο
μή
Μετ
ά τη
χορ
ήγη
ση
από
το
στό
μα η
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
κατ
ανέ

μετα
ι
ευρύ
τατα
σε
ολό
κλη
ρο
το
σώμ
α. Η
ουσί
α
βρίσ
κετα
ι
στο
πλά
σμα
κυρί
ως
σε
μη
ιονι
σμέ
νη
μορ
φή.
Η
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
μπο
ρεί
να
διαχ
έετα
ι
ελεύ
θερ
α
στον
εξω
αγγε
ιακό
χώρ
ο.Ο
μεγ
άλος
όγκ
ος
κατ

ανο
μής
σε
στα
θερο
ποιη
μέν
η
κατ
άστ
αση
2-3
L/kg
βάρ
ους
σώμ
ατος
(κάπ
ως
μικρ
ότερ
ος
στο
υς
ηλικ
ιωμέ
νους
)
δείχ
νει
ότι
η
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
διει
σδύ
ει
στο
υς
ιστο
ύς,
με
απο
τέλε
σμα
συγ
κεντ
ρώσ
εις,
οι
οποί

ες
σαφ
ώς
υπε
ρβαί
νουν
τα
επίπ
εδα
πλά
σμα
τος,
τόσ
ο
στο
υς
άνδ
ρες
όσο
και
στις
γυν
αίκε
ς,
ιδίω
ς
στο
υς
γενν
ητικ
ούς
ιστο
ύς.
Η
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
υπά
ρχει
υπό
ενερ
γό
μορ
φή
στο
σίελ
ο,
τις
ρινι
κές
εκκ
ρίσε

ις,
τα
πτύε
λα,
το
υγρ
ό
των
φυσ
αλίδ
ων
στο
δέρ
μα,
τη
λέμ
φο,
το
περι
τονα
ϊκό
υγρ
ό,
τη
χολ
ή
και
τις
εκκ
ρίσε
ις
Το
φάρ
μακ
ο
διαχ
έετα
ι
ανεπ
αρκ
ώς
στο
εγκε
φαλ
ονω
τιαί
ο
υγρ
ό
(EN
Y),
όμω

ς οι
συγ
κεντ
ρώσ
εις
στο
ΕΝ
Υ
είνα
ι
γενι
κά
το
10%
περί
που
των
μεγί
στω
ν
συγ
κεντ
ρώσ
εων
στον
ορό
του
αίμα
τος.
Σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ανιχ
νεύτ
ηκε
στο
δέρ
μα,
το
λίπο
ς,
τους
μυς,
τους
χόνδ
ρους
και
τα
οστ
ά.
Η

σύν
δεσ
η
της
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ς με
τις
πρω
τεϊν
εξ
του
ορο
ύ
του
αίμα
τος
είνα
ι 20
έως
40%
και
δεν
είνα
ι
αρκ
ετά
υψη
λή,
ώστ
ε να
προ
καλ
έσει
σημ
αντι
κές
αλλ
ηλε
πιδρ
άσει
ς
από
τη
πρω
τεϊν
οσύ
νδεσ
η με
άλλ

α
φάρ
μακ
α.

**Μετ
αβο
λισ
μός**
Η

σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
επίσ
ης
μετα
βολί
ζετα
ι.

Τέσ
σερι
ς
μετα
βολί
τες
προ
σδιο
ρίστ
ηκα
ν

στα
ούρ
α
του
ανθ
ρώπ
ου,
οι
οποί
οι
όλοι
μαζί

,
αντι
στοι
χούν
στα
35%
περί
που
μίας

δός
εως
από
το
στό
μα.
Έχο
υν
ανα
γνω
ρισθ
εί
ως
δαι
θυλε
νοσι
προ
φλο
ξασί
νη,
σου
λφο
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
,
οξο
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
και
φορ
μυλ
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
. Οι
μετα
βολί
τες
έχου
ν
αντι
μικρ
οβια
κή
δρά
ση
αλλ
ά

είνα
ι
λιγό
τερο
δρα
στικ
οί
από
την
ανα
λλοί
ωτη
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
.

*Απο
βολ
ή
Η*
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
απο
βάλ
λετα
ι
κυρί
ως
ανα
λλοί
ωτη
δια
της
νεφ
ρική
ς
οδο
ύ
και
σε
μικρ
ότερ
ο
βαθ
μό,
από
άλλ
ες
οδο

ύς.

Ο
χρόν
ος
υπο
διπλ
ασια
σμο
ύ
της
απο
μακ
ρύν
σεω
ς
της
ανα
λλοί
ωτη
ς
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ς για
περί
οδο
24-
48
ωρώ
ν
μετά
από
την
χορ
ήγη
ση
είνα
ι 3.1
- 5.1
ώρε
ς. Η
κινη
τική
της
απο
μακ
ρύν
σεω
ς
είνα
ι

γρα
μμικ
ή
και
μετά
από
επαν
ειλη
μμέ
νη
χορ
ήγη
ση
ανά
12ω
ρα
διασ
τήμ
ατα
δεν
ανιχ
νεύε
ται
άλλ
η
άθρ
οιση
μετά
την
επίτ
ευξη
ισορ
ροπί
ας
κατ
ανο
μής
(σε
4-5
χρόν
ους
υπο
διπλ
ασια
σμο
ύ).
Η
απο
μάκ
ρυν
ση
δια
των

νεφ
ρών
λαμ
βάνε
ι
χώρ
α
κυρί
ως
τις
πρώ
τες
12
ώρε
ς
από
τη
χορ
ήγη
ση.

Σε
ασθ
ενεί
ς με
μει
ωμέ
νη
νεφ
ρικ
ή
λειτ
ουρ
γία
ο
χρό
νος
υπο
διπ
λασ
ιασ
μού
της
σιπ
ροφ
λοξ
ασί
νης
παρ
ατεί
νετ
αι
ελα

φρά
·
Μπ
ορεί
να
χρει
ασθ
ούν
προ
σαρ
μογ
ές
της
δοσ
ολο
γίας
(βλ.
Δοσ
ολο
γία
και
χορ
ήγη
ση).

**Απέ
κκρι
ση
σιπρ
οφλ
οξα
σίνη
ς
(%
της
δόσ
ης)**

**Από
του
στό
ματ
ος
χορ
ήγη
ση**

**Ούρ
α
Κόπ**

**ραν
α**

Σιπ
ροφ
λοξ
ασίν
η
44.7
25.0

Μετ
αβο
λίτε
ς
(M1
-
M4)
11.3
7.5

**Εν
δο
φλέ
βια
χορ
ήγη
ση**

**Ούρ
α
Κόπ
ραν
α**

Σιπρ
οφλ
οξα
σίνη

61.5
15.2

Μετ
αβο
λίτε
ς
(M1
-

5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας

Οξεία τοξικότητα

Η οξεία τοξικότητα της σιπροφλοξασίνης, μετά από στοματική χορήγηση μπορεί να χαρακτηριστεί ως πολύ χαμηλή.

Είδος ζώου Τρόπος χορήγησης LD 50(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

Δόσεις μέχρι και 100 mg/kg, σε αρουραίους 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 500 mg/kg ήταν ανεκτές χωρίς βλάβη στα όργανα των αρουραίων, ενώ σε πιθήκους στην ομάδα υψηλότερης δόσης (135 mg/kg) παρατηρήθηκαν μεταβολές στα νεφρικά σωληνάκια και κρυσταλλουρία.

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας (περίοδος 6 μήνες)

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

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.

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 επίμυος(θετική)

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

- Δοκιμασία αποκατάστασης 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 μεταλλαξιόγonos 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. ναλιδιξικό 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.

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. παρόλο 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 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

Cellulose microcrystalline, Maize starch 1500, crospovidone, Silicon dioxide colloidal, Magnesium stearate, Hypromellose 2910, Polyethylene Glycol 4000 Micro, Titanium dioxide.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν σημαντικές ασυμβατότητες

6.3. Διάρκεια Ζωής

36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (25°C), μακριά από παιδιά.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 10 δισκίων σε 2 blister PVC/Aluminium των 5 δισκίων. ΒΤ x 10 (2 Blist x 5)

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Βλ. Δοσολογία

Η σπιροφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε τα φάρμακα μακριά από τα παιδιά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λεωφ. Μαραθώνος 106,

153 44 Γέρακας Αττικής

Τηλ. 210 6048560 Fax: 210 6613013

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

71948/08/16-02-2009

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

06-02-2007

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

17-06-2009