

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

CIFLOXACIN

Sol. Iv. Inf. 400mg/200ml

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CIFLOXACIN

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Ciprofloxacin 400 mg/200ml

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Λοιμώξεις των κατωτέρων Αναπνευστικών οδών

Δισκία και ενέσιμο

Προκαλούμενες από *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Η σιπροφλοξασίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι της *Pseudomonas Aeruginosa* σε ινοκυστική νόσο.

Λοιμώξεις Δέρματος και Δερματικών σχηματισμών

Δισκία και ενέσιμο

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

Δισκία και ενέσιμο

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

Λοιμώξεις του ουροποιητικού

Δισκία και ενέσιμο

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

Δισκία και ενέσιμο

Από πολυανθεκτικούς gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε συνδυασμό με αντιμικροβιακό για τα αναερόβια.

Δισκία και ενέσιμο

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

4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

Παρεντερικά

Γενικές δοσολογικές συστάσεις. Η δοσολογία της ενδοφλέβιας σιπροφλοξασίνης καθορίζεται από τη βαρύτητα και τον τύπο της λοιμώξεως, την ευαισθησία του αιτιολογικού μικροβίου (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 συστήματος 200-400mg δύο φορές την ημέρα, τόσο για λοιμώξεις των ανωτέρων όσο και για λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών οδών. Στην πλειονότητα των άλλων λοιμώξεων πρέπει να χορηγούνται 200mg δύο φορές την ημέρα, με επιφύλαξη στις λοιμώξεις από *Ps. aeruginosa* όπου η δοσολογία πρέπει να είναι μεγαλύτερη.

Χορήγηση

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

Οι φιάλες εγχύσεως των 50ml (100mg) και των 100ml (200mg) μπορούν να εγχυθούν αμέσως.

Το περιεχόμενο της φύσιγγας των 10ml (100mg) πρέπει να εγχύεται μόνον ύστερα

CIFLOXACIN

από αραιώση σε 50ml και άνω, ενός κατάλληλου διαλύματος για εγχύσεις.

Διάρκεια της θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοιμώξεως, την κλινική ανταπόκριση 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.

Η αρχική ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να ακολουθηθεί από θεραπεία με σιπροφλοξασίνη από το στόμα.

Κυστική ίνωση

Σε ενήλικες με λοιμώξεις των κατωτέρων αναπνευστικών δών από ψευδομονάδα η δοσολογία είναι εκείνη των λοιμώξεων από *Ps. aeruginosa*. Επειδή η φαρμακοκινητική της σιπροφλοξασίνης παραμένει αμετάβλητη σε ασθενείς με κυστική ίνωση, πρέπει κατά τον καθορισμό της δοσολογίας, να λαμβάνεται υπόψη το μικρό βάρος του σώματος των ασθενών με μειωμένη νεφρική λειτουργία και ο ρόλος του ηπατικού μεταβολισμού.

Προσαρμογές της δοσολογίας

Η σιπροφλοξασίνη αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά, όμως το προϊόν μεταβολίζεται επίσης και απεκκρίνεται μερικώς δια μέσου του χοληφόρου συστήματος του ήπατος 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. Περιορισμένη νεφρική λειτουργία

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

2. Μειωμένη νεφρική λειτουργία και αιμοδιάλυση

Δόση όπως παραπάνω. Τις ημέρες της αιμοδιάλυσης, η χορήγηση της δόσεως να γίνεται μετά το πέρας της αιμοδιαλύσεως.

3. Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας

4. Ελαττωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία

Κανονική δόση ανά 24ωρο ή ελάττωση της δόσης κατά 50%, εάν κριθεί απαραίτητο.

Συνιστάται η παρακολούθηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου.

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 ανηλίκων 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 δεν συνιστάται.

Εξαίρεση αποτελούν οι παροξύνσεις της ινοκυστικής νόσου.

4.3. Αντενδείξεις

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

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

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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 Αχιλλεο τένοντα (αστράγαλο - πτέρνα).

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 ανάπτυξή 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 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 ανάπτυξή τους. Επίσης, δεν πρέπει να χορηγείται ταυτοχρόνως με κυκλοσπορίνη, διότι υπάρχουν ενδείξεις συνεργικής νεφροτοξικότητας

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 για αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών από τη θεοφυλλίνη.

Αν ταυτόχρονη χρήση δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο πλάσμα και να γίνονται οι κατάλληλες δοσολογικές προσαρμογές.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιπροφλοξασίνης (από το στόμα) με σίδηρο, σουκραλφάτη, αντιόξινα και φάρμακα με υψηλή ρυθμιστικότητα (π.χ. κατά των ρετροϊών), που περιέχουν μαγνήσιο, αργίλιο ή 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 την χορήγηση αυτών των σκευασμάτων. Ο περιορισμός αυτός δεν ισχύει για τους αναστολείς των H₂ υποδοχέων.

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

Όπως με άλλα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, η παρατεταμένη χρήση σιπροφλοξασίνης μπορεί να έχει για αποτέλεσμα υπερβολική ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροβίων. Η επανειλημμένη 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 κατέδειξαν ότι ο συνδυασμός πολύ υψηλών δόσεων κινολονών (αναστολείς γυράσης) και ορισμένων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

(εκτός του ακετυλοσαλικυλικού οξέως) μπορεί να προκαλέσει σπασμούς.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σιπροφλοξασίνης με τη γουαρφαρίνη 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).

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

Η μετοκλοπραμίδη επιταχύνει την απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Δεν διαπιστώθηκε επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητά του.

4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και το θηλασμό

Μελέτες αναπαραγωγής έγιναν σε επίμυς και ποντικούς σε δόσεις έως το εξαπλάσιο της συνηθισμένης ημερησίας δόσεως ανθρώπου και δεν αποκάλυψαν ενδείξεις ελαττώσεως της γονιμότητας ή βλάβης στο κύημα, οφειλόμενης στην σιπροφλοξασίνη. Στα κουνέλια, όπως με τα περισσότερα αντιμικροβιακά φάρμακα, η σιπροφλοξασίνη (30 και 100mg/kg από το στόμα) προκάλεσε γαστρεντερικές διαταραχές που κατέληξαν σε απώλεια βάρους της μητέρας και αύξηση της συχνότητας των αποβολών. Σε καμία από τις δύο δόσεις δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, με δόσεις μέχρι 20mg/kg δεν προκλήθηκε μητρική τοξικότητα 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 ανάπτυξή τους, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους γυναίκες (βλ. "Προειδοποίηση").

Γαλουχία

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

CIFLOXACIN

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 γλυβενκλαμίδης) είναι δυνατόν να εμφανισθούν κατά τη χορήγηση των Κινολονών, οι οποίες, εάν δεν γίνουν αντιληπτές από τον 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 σύγχρονα αντιπηκτικά παράγωγα κουμαρίνης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, διότι υπάρχει πιθανότητα αυξήσεως της αντιπηκτικής δραστηριότητας πέραν της προβλεπόμενης.

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

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 παρουσιάσθηκαν στα 7.3% των σειρών, που θεωρήθηκε ενδεχόμενο να σχετίζονται με το φάρμακο στα 9.2%, 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 (2.02%), πόνος-ενόχληση στην κοιλιά (1.7%), πονοκέφαλος (1.2%), ανησυχία (1.1%) και εξάνθημα (1.1%).

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

Γαστρεντερικό

Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, ανορεξία.

Σε περίπτωση σοβαρής μορφής διάρροιας κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή της θεραπείας θα πρέπει ο ασθενής να 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, 4x 250mg/ημέρα). Φάρμακα που εμποδίζουν τον περισταλισμό απαγορεύονται.

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

Κεντρικό νευρικό σύστημα

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

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

Στικτές αιμορραγίες του δέρματος (πετέχειαι), σχηματισμός αιμορραγικών φυσαλίδων (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 επαπειλούμενη για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια.

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

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

CIFLOXACIN

Ειδικά αισθητήρια

Σπάνια, παρατηρούνται θαμπή όραση, διαταραχές της οράσεως, (αλλοίωση της αντιλήψεως των χρωμάτων, υπερβολική λαμπρότητα των φωτών), ελάττωση της οπτικής οξύτητας, διπλωπία, οφθαλμοδυνία, εμβοές των ώτων, παροδικές διαταραχές στην ακομή, ιδιαίτρα στις υψηλές συχνότητες, κακή γεύση, διαταραχές της όσφρησης.

Μυοσκελετικό

Σπάνια αρθραλγίες ή ραχιαλγίες, δυσκαμψία των αρθρώσεων, οίδημα αρθρώσεων, πόνος στον αυχέν ή τον θώρακα, έξαρση ουρικής αρθρίτιδας, μυαλγίες, τενοντοθυλακίτις.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις κατά την διάρκεια χορήγησης του Ciprofloxacin παρατηρήθηκε αχιλλιοστενοντίτις.

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

Νεφρικό / Ουρογεννητικό

Σπάνια

Διάμεση νεφρίτιδα, νεφρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, πολυουρία, επίσχεση ούρων, κολπίτιδα, αιμορραγία ουρήθρας, οξέωση.

Καρδιοαγγειακό

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 ήπιας ή μέτριας, μόνο, βαρύτητας, υποχώρησαν λίγο χρόνο μετά την διακοή 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 επιλοιμώξεις με ανθεκτικά βακτηρίδια ή μύκητες.

Εργαστηριακές παρενέργειες

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%), παγκυτταροπενία (0.1%)

Νεφρικές

Αύξηση της κρεατινίνης ορού (1.1%), του αζώτου ουρίας αίματος (0.9%). έχουν αναφερθεί κρυσταλλουρία, κυλινδρουρία και αιματουρία.

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

Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έχουν αναφερθεί μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση του Ciprofloxacin. Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιο συχνές αν ο χρόνος της έγχυσης είναι λεπτά ή λιγότερο. Μπορεί να εμφανισθούν σαν 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.

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. Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθηνών 210 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμική

Η υδροχλωρική σιπροφλοξασίνη είναι συνθετικό αντιμικροβιακό φάρμακο ευρέως

CIFLOXACIN

φάσματος. Η σιπροφλοξασίνη μια φθοροκινολόνη, είναι διαθέσιμη με τη μορφή μονοένυδρου άλατος του 1-κυκλοπροπυλ-6-φθορο-1,4-διυδρο-4-οξο-7-(1-πιπεραζινολυ) 3-κινολινοκαρβοξυλικού οξέως. Είναι ασθενώς κίτρινωπή έως κίτρινη κρυσταλλική σκόνη μοριακού βάρους 358,8. Ο εμπειρικός τύπος της είναι $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$.

Η σιπροφλοξασίνη είναι in vitro δραστική κατά ευρέως φάσματος αρνητικών κα θετικών κατά gram μικροβίων. Η μικροβιοκτόνος δράση της σιπροφλοξασίνης είναι το αποτέλεσμα αναστολής του ενζύμου DNA-γυράσης, που χρειάζεται για την σύνθεση του βακτηριοκτόνου DNA.

Ενώ μελέτες in vitro απέδειξαν την ευαισθησία των περισσοτέρων στελεχών των ακολούθων μικροοργανισμών, δεν έχει τεκμηριωθεί κλινική δραστηριότητα για λοιμώξεις άλλες από εκείνες που περιλαμβάνονται στην παράγραφο "Ενδείξεις και χρήση".

Αρνητικά κατά Gram: *Escherichia coli*, *Klebsiella species* (περιλαμβανομένων αντιστοίχως *Klebsiella pneumoniae* και *Klebsiella oxytoca*), *Enterobacter species*, *Citrobacter species*, *Edwardsiella tarda*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Serratia species* (περιλαμβανομένων αντιστοίχως *Serratia marcescens*), *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter species*, *Aeromonas species*, *Vibrio species* (περιλαμβανομένου αντιστοίχως *V. cholerae* *Brucella melitensis*, *Pasteurella multocida* και *Legionella species*). Οι ευαισθησίες των στελεχών *Brucella* είναι οριακές.

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 ή οριακώς ευαίσητα στην σιπροφλοξασίνη, όπως το *Mycobacterium tuberculosis* και η *Chlamydia trachomatis*.

Οι σταφυλόκοκκοι κατά κανόνα, είναι μετρίως ή οριακά ευαίσθητοι.

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

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

Ταχεία ανάπτυξη αντιστάσεως μιας βαθμίδας δεν έχει παρατηρηθεί. Η σιπροφλοξασίνη δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα, όπως β-λακτάμες ή αμινογλυκοσίδες.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι συχνά προκύπτει αθροιστική δράση, όταν η σιπροφλοξασίνη συνδυάζεται με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα όπως β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες, κλινδαμυκίνη ή μερτονιδαζόλη.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ενέσιμο διάλυμα

Η απορρόφηση της σιπροφλοξασίνης, χορηγούμενης από το στόμα, γίνεται γρήγορα με χρόνο υποδιπλασιασμού 2-15 λεπτά. Τα επίπεδα στο πλάσμα του αίματος σχετίζονται με τη δόση, με μέγιστη τιμή 0.5-1.5 ώρες μετά τη χορήγηση. Η AUC αυξάνεται επίσης ανάλογα με τη δόση, ύστερα από χορήγηση τόσο εφάπαξ όσο και επανειλημμένων δόσεων από το στόμα και ενδοφλεβίως. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έχει ανακοινωθεί ότι είναι 52%-83% και η σιπροφλοξασίνη υπόκειται σε ασήμαντο μόνομεταβολισμό πρώτης διόδου (First pass). Η κατανομή της σιπροφλοξασίνης είναι εκτεταμένη και ο ογκος της κατανομής μεγάλος (κάπως μικρότερος στους ηλικιωμένους).

Η πρωτεϊνοσύνδεση είναι μικρή (μεταξύ 19-40%).

Μόνο 10-20% μιας εφάπαξ δόσεως από το στόμα ή ενδοφλεβίως απομακρύνεται υπό μορφή μεταβολιτών (που εμφανίζουν μικρότερη δράση από τη μητρική ουσία). Η απομάκρυνση γίνεται γρήγορα, κυρίως από τους νεφρούς. Μετά μία εφάπαξ δόση από το στόμα και ενδοφλεβίως, 55% και 75% αντιστοίχως απομακρύνεται από τους νεφρούς και 39% και 34% με τα κόπρανα μέσα σε 5 ημέρες.

Η απομάκρυνση δια των νεφρών λαμβάνει χώρα κυρίως τις πρώτες 12 ώρες από τη χορήγηση, τα δε επίπεδα της νεφρικής clearance υποβάλλουν την ιδέα ότι παρουσιάζεται ενεργική απέκκριση από τα ουροφόρα σωληνάκια, πέρα από τη συνηθισμένη πειραματική διήθηση. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της απομακρύνσεως της αναλλοίωτης σιπροφλοξασίνης για περίοδο 24-48 ωρών μετά τη χορήγηση είναι 3,1-5,1 ώρες. Η κινητική της απομακρύνσεως είναι γραμμική και μετά από επανειλημμένη χορήγηση ανά 12ωρα διαστήματα δεν ανιχνύεται άλλη άθροιση μετά την επίτευξη ισορροπίας κατανομής (σε 4-5 χρόνους

υποδιπλασιασμού).

5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση, βλάβη της γονιμότητας

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

Δοκιμασία μικροσώμων σαλμονέλας (αρνητική)

Δοκιμασία αποκαταστάσεως DNA E.Coli (αρνητική)

Δοκιμασία προοδευτικής μεταλλάξεως των κυττάρων του λεμφώματος των ποντικών (θετική)

Δοκιμασία HGPRT V79 κυττάρων κινέζικου κρικητού (αρνητική)

Δοκιμασία μεταπλάσεως εμβυικών κυττάρων συριακού κρικητού (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 επικρατούς θανατηφόρου παράγοντα (ποντικοί)

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα

Lactic acid, Sodium chloride. Hydrochloric acid, Water for injections

6.2. Ασυμβατότητες

Σημαντικές ασυμβατότητες

Διάλυμα σιπροφλοξασίνης. Αν δεν είναι εξακριβωμένη η συμβατότητα με άλλα εγχυόμενα 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 εγχυόμενα διαλύματα / φάρμακα που είναι φυσικά ή χημικά ασταθή στο pH του διαλυματος (π.χ. πενικιλίνες διαλύματα ηπαρίνης), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με διαλύματα προσαρμοσμένα σε ένα αλκαλικό

pH.

Συμβατά διαλύματα για i.v. έγχυση

Η σιπροφλοξασίνη είναι συμβατή σε φυσιολογικό διάλυμα NaCl, διάλυμα Ringer, διάλυμα δεξτρόζης 5% και 10%, διάλυμα δεξτρόζης + NaCl και διάλυμα φρουκτόζης 10%.

6.3 Διάρκεια ζωής

Το προϊόν φυλάσσεται στη συσκευασία εμπορίου και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος μέχρι την ημερομηνία λήξεως που υπάρχει στο κουτί και την ετικέτα (36 μήνες).

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

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

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

Συμπληρωματική πληροφορία

Το διάλυμα σιπροφλοξασίνης για έγχυση περιέχει 0,9% NaCl κατά βάρος, ισοδύναμο με 154 mmol περίπου Νατρίου/λίτρο.

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου, όχι ανώτερη των 25°C. Το φάρμακο να μην χρησιμοποιείται μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

Να φυλάσσονται μακριά από παιδιά

ΝΑ ΜΗΝ ΔΙΑΤΗΡΟΥΝΤΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793-777

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν συσκευάζεται σε γυάλινη, άχρωμη φιάλη ή σε PVC σάκο των 200 ml κλεισμένα με ελαστομερές πώμα και σφραγισμένα με κυάθιο αλουμινίου. Επίσης συσκευάζεται σε πλαστική φιάλη των 200 ml κλεισμένη με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτανόλη. Οι περιέκτες φέρουν ετικέτα με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Ανά ένας ο περιέκτης συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύονται από οδηγία χρήσης.

6.6. Οδηγίες για τη χρήση

Δεν απαιτούνται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Verisfield (UK) Ltd, 41 Chalton Street, London, NW1 1JD, UK

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7388/3-12-2007