

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA,
CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTULUI, SOLICITANTUL, DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Numele inventat Numele</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul</u>
Marea Britanie	Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danemarca		Ciprofloxacin	2 mg/ml	Soluție perfuzabilă	Intravenoasă	50 ml, 100 ml, 200 ml
Danemarca		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danemarca	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Soluție perfuzabilă	Intravenoasă	50 ml, 100 ml, 200 ml
Finlanda		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danemarca	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Soluție perfuzabilă	Intravenoasă	50 ml, 100 ml, 200 ml
Norvegia		Nycomed Pharma AS Drammensveien 852 NO-1372 Asker Norvegia	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Soluție perfuzabilă	Intravenoasă	50 ml, 100 ml, 200 ml
Suedia		Nycomed AB Tegeluddvägen 17-21 S-102 53 Stockholm Suedia	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Soluție perfuzabilă	Intravenoasă	50 ml, 100 ml, 200 ml

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU Ciprofloxacin Nycomed și denumiri asociate (vezi Anexa I)

Ciprofloxacin-ul este o quinolonă eficientă *in vitro* împotriva unui număr mare de bacterii aerobe Gram-negative, precum și împotriva unor organisme Gram-pozitive. Ciprofloxacin-ul exercită o acțiune bactericidă rapidă prin inhibarea ADN-girazei, ceea ce conduce la inhibarea sintezei ADN. Ciprofloxacin-ul este absorbit rapid și eficient după administrarea pe cale orală. Există o corelație liniară între doză și concentrația plasmatică.

Managementul pacienților care prezintă infecții de tract urinar (ITU) cu complicații include, în prezent, tratamentul empiric cu un antibiotic cu spectru larg (fluoroquinolonă) și un posibil tratament ulterior de 10-14 zile bazat pe analiza de urină și sensibilitate. Pentru a evita eșuarea tratamentului și dezvoltarea rezistenței, este necesar ca doza și schema pacientului de administrare a medicamentului fie adecvate.

În timpul procedurii de aprobare, Solicitantului/Deținătorului autorizației de punere pe piață (MAH) i s-a solicitat:

1. să depună date clinice și să analizeze riscurile/beneficiile dozei propuse în cazul infecțiilor de tract urinar (ITU). Solicitantul/MAH trebuie să analizeze atât doza de 100 mg de două ori pe zi (b.i.d.), precum și doza de 200 – 400 mg b.i.d. din punctul de vedere al siguranței și al eficacității. Astfel, Solicitantul/MAH trebuie să analizeze datele în relație cu infecții de tract urinar superior și inferior, cu complicații și fără complicații.
2. să depună date clinice și să analizeze riscurile/beneficiile dozei maxime zilnice pentru adulți, adică dacă aceasta ar trebui să fie de 400 mg b.i.d. sau de 400 mg de trei ori pe zi.

Solicitantul/MAH nu a depus nici o dată clinică pentru a răspunde întrebărilor legate de riscurile/beneficiile dozei propuse în cazul ITU și ale dozei maxime zilnice pentru adulți, deoarece această cerere este o așa-numită cerere „generică” (produs/agent de referință Ciproxin produs de Bayer).

Solicitantul/MAH a furnizat dovezi științifice concludente în susținerea posologiei recomandate de 200-400 mg ciprofloxacin de două ori pe zi în tratamentul infecțiilor de tract urinar cu complicații. Un număr mare de studii publicate au demonstrat eficacitatea și siguranța ciprofloxacin-ului, prin utilizarea dozei intravenoase de 200-400 mg de două ori pe zi și a dozei corespunzătoare administrate pe cale orală de 250-500 mg b.i.d. în tratamentul infecțiilor de tract urinar. Cercetări ulterioare în literatură au evidențiat faptul că numai într-o mică parte din literatura publicată se menționează utilizarea de ciprofloxacin 100 mg intravenos de două ori pe zi, de exemplu, Martindale indică faptul că doza intravenoasă obișnuită pentru adulți este între 100 mg și 400 mg de două ori pe zi, însă dozajul nu este asociat în mod specific tratamentului infecțiilor de tract urinar. Nu au fost identificate studii clinice în care să se utilizeze doza de 100 mg intravenos de două ori pe zi pentru tratamentul infecțiilor de tract urinar cu complicații.

Practica medicală în tratamentul ITU cu ciprofloxacin s-a modificat din momentul primei autorizări în 1987. Posologia recomandată de 200-400 mg ciprofloxacin de două ori pe zi este conformă cu practica medicală curantă, susținută de literatura publicată prezentată cu începere de la mijlocul anilor 1990 până în prezent.

În plus, într-un studiu clinic coordonat de către Frankenschmidt et al (1), s-a demonstrat existența unui răspuns clinic în raport cu doza la fluoroquinolone în tratamentul ITU cu complicații. În conformitate cu studiile farmaco-dinamice, ciprofloxacin-ul, asemenea altor fluoroquinolone, manifestă o acțiune citolitică dependentă de concentrație. Astfel, ASC-ul asupra CMI este hotărâtoare în ceea ce privește eficacitatea și, în consecință, este crucial ca la locul de acțiune al agenților patogeni țintă să fie atinse

concentrații semnificative. Activitatea antimicrobiană a fluoroquinolone-lor în urină este redusă în funcție de pH și de diversii solubili, în special cationi. În plus, în ITU cu complicații, formarea de biofilm poate juca un rol important caz în care sensibilitatea la agenții patogeni este redusă de câteva ori în comparație cu celulele planctonice sau cele din culturi pure. Naber et al (2) au determinat titrele bactericide urinare (TBU) *ex vivo* ale diverselor fluoroquinolone și au concluzionat că, pentru o tulpină extrem de sensibilă de *E. coli* este posibil ca o doză redusă de ciprofloxacina, de exemplu, 100 mg b.i.d., să fie suficientă pentru tratarea ITU fără complicații, în timp ce pentru tratarea ITU cu complicații datorate *Pseudomonas aeruginosa* este necesară, cel puțin, o doză de 500 mg b.i.d. de ciprofloxacina (echivalentul a 400 mg intravenos, de două ori pe zi).

S-a demonstrat că expunerea la quinolone la concentrații subinhibitorii amplifică, în mod semnificativ, rata mutagenă a *E. coli*, stafilococilor, pneumococilor și *Mycobacterium* spp., precum și selecția privind rezistența *per se* (3). Importanța utilizării regimurilor de dozaj al fluoroquinolone-lor care conduc la concentrații *in vivo* care depășesc concentrațiile de prevenire a mutațiilor, evitându-se astfel mutații de nivel 1, este accentuată, în prezent, de experți de renume în domeniu.

În consecință, un dozaj adecvat, necesar în vederea atingerii unei eficacități clinice optime și al prevenirii dezvoltării rezistenței antimicrobiene, prezintă o importanță crucială atât pentru pacienții individuali, precum și pentru societate, în special în lumina dezvoltării curente a germenilor patogeni implicați în infecții de tract urinar rezistenți.

În susținerea dozei maxime propuse de 1200 mg (400 mg, de trei ori pe zi) în locul celei de 800 mg, solicitantul/MAH a făcut referire la literatura publicată.

Nu a fost inclus sau analizat nici un studiu clinic privind tratamentul infecțiilor de tract urinar cu complicații sau care pun viața în pericol în care s-a utilizat doza intravenoasă maximă ridicată propusă de 1200 mg [sau de 1500 mg pe cale orală]. Cu toate acestea, datele publicate prezentate au demonstrat siguranța și eficacitatea ciprofloxacinei în astfel de doze ridicate (doză zilnică cu sau fără opțiunea trecerii la utilizarea pe cale orală, în cazul unor diverse infecții grave sau care pun viața în pericol - pneumonia gravă, neutropenia, exacerbarile bacteriene acute ale bronșitei cronice, infecțiile cutanate și infecțiile structurale cutanate dobândite din comunitate, cu complicații, infecțiile în cazul pacienților care suferă de cancer și bacteremia). Tratamentul a fost bine tolerat, cele mai frecvente reacții adverse au fost tulburările gastrointestinale. Frecvența apariției de reacții adverse probabile și/sau posibile asociate medicamentului nu a prezentat diferențe semnificative între pacienții tratați cu ciprofloxacina și grupurile de comparație.

În consecință, în lumina frecvenței crescute de rezistență la quinolone în cazul germenilor patogeni implicați în infecții de tract urinar în Europa, un regim optim de dozaj este considerat important deoarece subdozajul poate conduce la un răspuns clinic diminuat și poate reprezenta un risc în ceea ce privește dezvoltarea de tulpini rezistente. Dezvoltarea rezistenței, pe lângă utilizarea absolut cantitativă de agenți quinolone este determinată, de asemenea, de factori farmacocinetici și farmacodinamici (FK/FD). Datele actuale privind FK/FD accentuează importanța dozării adecvate în vederea limitării dezvoltării rezistenței.

Aceste recomandări corespund, de asemenea, indicațiilor curente privind tratamentul, practicii clinice din majoritatea țărilor europene și recomandărilor pentru produsele originale și generice care conțin ciprofloxacina aprobate anterior la nivel european. Cu toate acestea, doza zilnică de 1200 mg nu trebuie depășită.

Referințe (nu sunt indicate toate cele care au fost depuse)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections J Urol 1997; 158: 1494-1499.
2. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-88.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI(ELOR) CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Întrucât

- Volumul de literatură publicată și datele prezentate privind rezistența asigură o justificare adecvată, atât din punctul de vedere al eficacității, precum și din cel al siguranței, pentru regimul de dozaj de 200-400 mg ciprofloxacin de două ori pe zi în tratamentul ITU cu complicații.

- Acest produs reprezintă o soluție destinată perfuzării intravenoase, acesta trebuie restrâns la tratamentul ITU cu complicații.

- Din datele publicate, care au demonstrat pentru doza maximă propusă 400 mg intravenos de trei ori pe zi ca doză maximă, un grad superior de prevenire a rezistenței la antibiotice fără o creștere semnificativă a reacțiilor adverse în cazul infecțiilor grave și care pun viața în pericol asupra altor sisteme de organe, rezultă că nu există motive pentru a concluziona că acest profil favorabil de riscuri/beneficii ar prezenta diferențe semnificative în tratamentul ITU cu complicații.

CHMP a recomandat acordarea Autorizației(iilor) de punere pe piață și modificarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul pentru RMS. Acestea sunt indicate în Anexa III pentru Ciprofloxacin Nycomed și denumiri asociate (vezi Anexa I).

ANEXA III

AMENDAMENTE LA REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Următorul text va fi inclus în Rezumatul caracteristicilor produsului:

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul următoarelor infecții la adulți, determinate de organisme sensibile la ciprofloxacina, în cazurile în care tratamentul oral nu este posibil sau nu se consideră că va fi benefic:

- Pneumonie determinată de bacterii aerobe gram-negativ. Ciprofloxacina nu este substanța activă de elecție pentru tratamentul pneumoniei determinate de *S. pneumoniae*.
- Infecții complicate ale tractului urinar
- Prostatită
- Enterită bacteriană
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, determinate de bacterii gram-negativ
- Osteomielită
- Infecții intra-abdominale (componenta anaerobă trebuie acoperită prin administrarea unui medicament antibacterian corespunzător)
- Infecții la pacienți imunosupresați

Copii și adolescenți

Exacerbarea acută la nivel pulmonar a fibrozei chistice la copii și adolescenți (5-17 ani), determinată de *Pseudomonas aeruginosa*.

Ciprofloxacina Nycomed nu este indicat pentru tratarea altor infecții la această grupă de vârstă.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de ciprofloxacina administrată intravenos este determinată de severitatea și tipul infecției, de gradul de sensibilitate al microorganismului(elor) cauzator(oare), precum și de vârstă, greutatea corporală și starea funcției renale a pacientului. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți în diferite tipuri de infecții este prezentat în tabelul de mai jos. Pentru adulți, intervalul de dozaj obișnuit este de 200-400 mg, de două ori pe zi. În cazul infecțiilor foarte grave sau care pun viața în pericol, doza poate fi crescută până la 400 mg de trei ori pe zi. Produsul poate fi perfuzat direct și se administrează prin perfuzie de scurtă durată, în decurs de 30-60 de minute. Doza de 400 mg trebuie administrată în decurs de 60 de minute. Administrarea inițială intravenoasă poate fi urmată de tratament pe cale orală. Medicamentul nu trebuie amestecat cu alte medicamente care nu sunt stabile chimic sau fizic la pH-ul său, de 3,9-4,5 (vezi pct. 6.2). Cu toate acestea, s-a constatat că soluția perfuzabilă de ciprofloxacina 2 mg/ml este compatibilă cu soluția Ringer, cu soluția de clorură de sodiu 0,9%, cu soluțiile de glucoză 5% și 10%, precum și cu soluția de glucoză/salină și fructoză 10%. Cu excepția compatibilității dovedite, soluția perfuzabilă trebuie întotdeauna administrată separat. În plus, imediat după folosire trebuie să aruncați orice cantitate neutilizată de produs.

Adulți

Sunt recomandate următoarele doze, pentru diferitele tipuri de infecție:

Indicație	Doza intravenoasă (mg ciprofloxacina)
Pneumonie determinată de bacterii aerobe gram-negativ	200-400 mg de două ori pe zi
Infecții complicate ale tractului urinar	200-400 mg de două ori pe zi
Infecții ale tractului respirator superior și ale aparatului respirator inferior (în funcție de severitate și de gradul de sensibilitate al organismului cauzator)	200-400 mg de două ori pe zi
Pacienții având fibroză chistică, cu infecție a aparatului respirator inferior cu <i>Pseudomonas</i> *	400 mg de două ori pe zi
Alte infecții (după cum se specifică la pct. 4.1)	200-400 mg de două ori pe zi

* Deși farmacocinetica ciprofloxacinei rămâne neschimbată la pacienții adulți cu fibroză chistică, la stabilirea dozei trebuie luată în considerare greutatea corporală redusă a acestor pacienți.

Funcție renală afectată

Se recomandă următoarele ajustări ale dozelor:

Clearance-ul creatininei, ml/min	Ajustarea recomandată a dozei
clearance-ul creatininei 31-60 (creatinina serică 120-170 $\mu\text{mol/l}$)	Doza intravenoasă zilnică maximă 800 mg, fracționată în două prize.
clearance-ul creatininei ≤ 30 (creatinina serică $> 175 \mu\text{mol/l}$)	Doza intravenoasă zilnică maximă, 400 mg*

*Pacienții hemodializați: în ziua dializei, doza de Ciprofloxacin Nycomed trebuie administrată intravenos, după dializă.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentului reprezintă cea mai fidelă sursă de date în vederea ajustărilor dozei.

Funcție hepatică afectată

Nu este necesară ajustarea dozei.

Vârstnici

Cu toate că la vârstnici s-au determinat concentrații plasmatice mai mari de ciprofloxacină, nu este necesară ajustarea dozei.

Adolescenți și copii

Ciprofloxacin Nycomed nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani.

S-a constatat că, la fel ca celelalte medicamente din clasa sa, ciprofloxacină determină artropatie la nivelul articulațiilor de susținere, la animalele imature.

Cu toate acestea, analiza datelor de siguranță disponibile referitoare la utilizarea ciprofloxacinei la pacienții cu vârsta sub 18 ani, dintre care majoritatea aveau fibroză chistică, nu a indicat nici o dovadă a deteriorării cartilajelor sau articulațiilor datorită medicamentului.

Datele clinice și farmacocinetice susțin utilizarea ciprofloxacinei la copii și adolescenți cu fibroză chistică (cu vârste cuprinse între 5 și 17 ani), cu un puseu acut pulmonar asociat infecției cu *P. aeruginosa*, în doza de 10 mg/kg, intravenos, de trei ori pe zi (doza zilnică maximă 1200 mg), vezi pct. 4.4 și 5.2. Perfuzia trebuie administrată în decurs de 60 minute.

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE {flacoane de 50 ml, 100 ml și 200 ml}****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Ciprofloxacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml: Ciprofloxacină lactat corespunzând la ciprofloxacină 2 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid clorhidric, acid lactic, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Flacon de 50 ml

Flacon de 100 ml

Flacon de 200 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Nu utilizați dacă sunt prezente cristale.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela.
A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Eliminați orice cantitate neutilizată de produs, imediat după folosire.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ {flacoane de 50 ml, 100 ml și 200 ml}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 ml
100 ml
200 ml

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

Următorul text va fi inclus în Prospect:

1. CE ESTE CIPROFLOXACIN ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Ciprofloxacină este un medicament antibiotic ce aparține grupului denumit chinolone. Acționează prin uciderea bacteriilor care provoacă infecțiile.

Ciprofloxacin Nycomed este utilizat pentru tratarea câtorva tipuri de infecții la adulți, cum sunt pneumonia, anumite tipuri de infecții ale tractului urinar, infecții ale prostatei, infecții în abdomen și în apropierea intestinului, anumite infecții ale pielii, infecții ale oaselor, precum și infecții apărute la pacienți cu un sistem imunitar deficitar.

La copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani) cu fibroză chistică, Ciprofloxacin Nycomed poate fi, de asemenea, utilizat pentru tratarea anumitor tipuri de infecții pulmonare.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI CIPROFLOXACIN

Ciprofloxacin Nycomed va fi administrată de către medicul dumneavoastră sau de un specialist. Doza și durata tratamentului depind de severitatea infecției și de tipul acesteia. Cu toate acestea, este important să urmați un ciclu complet de tratament chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine, în caz contrar simptomele pot reveni.

Adulți

Infecții complicate ale tractului urinar, infecții respiratorii, pneumonie și alte infecții
200-400 mg de două ori pe zi

În cazul infecțiilor foarte grave sau care pun viața în pericol, doza maximă poate fi de până la 1200 mg pe zi, administrându-se câte 400 mg de trei ori pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 5 și 17 ani)

Exacerbarea la nivel pulmonar a fibrozei chistice la copii și adolescenți:

10 mg/kg de trei ori pe zi (maximum 1200 mg pe zi) sau 10 mg/kg intravenos de trei ori pe zi (maximum 1200 mg pe zi) urmat de 20 mg/kg oral de două ori pe zi (maximum 1500 mg pe zi)

Durata tratamentului

Adulți

În mod obișnuit, durata tratamentului este de 5-7 zile, dar ea poate fi mai lungă în cazurile în care infecția este mai persistentă sau mai severă.

Copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 5 și 17 ani)

Durata tratamentului pentru anumite infecții pulmonare la copii și adolescenți cu fibroză chistică este de 10-14 zile.