

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni confezione di Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione contiene:

Ciprofloxacina Pfizer Italia 100 mg/50 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina come 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipiente: ogni flaconcino da 50 ml contiene 7,7 mmol (177 mg) di sodio.

Ciprofloxacina Pfizer Italia 200 mg/100 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina come 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flacone da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipiente: ogni flacone da 100 ml contiene 15,4 mmol (354 mg) di sodio.

Ciprofloxacina Pfizer Italia 400 mg/200 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina come 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flacone da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipiente: ogni flacone da 200 ml contiene 30,8 mmol (708 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

Il valore del pH della soluzione per infusione rientra nell'intervallo da 3,90 a 4,50.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione è indicato per il trattamento delle infezioni riportate in seguito (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

Prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

Adulti

- Infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da batteri Gram-negativi
 - riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva.
 - infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica o nella bronchiectasia.
 - polmoniti.
- Otite media cronica suppurativa

- Riaccutizzazione acuta delle sinusiti croniche, soprattutto se queste sono causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Epididimo-orchiti compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Malattia infiammatoria pelvica compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

Nelle suddette infezioni del tratto genitale, se si ritiene o si sa che la causa sia *Neisseria gonorrhoeae*, è particolarmente importante ottenere informazioni locali sulla prevalenza della resistenza alla ciprofloxacina e confermare la sensibilità sulla base di test di laboratorio

- Infezioni del tratto gastro-intestinale (ad es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Trattamento delle infezioni nei pazienti neutropenici
- Profilassi delle infezioni nei pazienti neutropenici
- Inalazione di antrace (profilassi post-esposizione e trattamento curativo)

Bambini e adolescenti

- Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni del tratto urinario complicate e pielonefriti
- Inalazione di antrace (profilassi post-esposizione e trattamento curativo)

Ciprofloxacina Pfizer Italia può essere usato anche per il trattamento delle infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti, se ritenuto necessario.

Il trattamento deve essere iniziato solamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è determinata sulla base della indicazione, della gravità e del sito di infezione, della sensibilità dell'organismo/i causa alla ciprofloxacina, dalla funzione renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, dal peso corporeo.

La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia e dal decorso clinico e batteriologico.

Dopo l'inizio del trattamento per via endovenosa, è possibile passare al trattamento orale con le compresse o la sospensione, se clinicamente indicato, a discrezione del medico. Non appena possibile, il trattamento endovenoso deve essere seguito dalla somministrazione orale.

In casi gravi o se il paziente non è in grado di prendere le compresse (ad es. pazienti sottoposti a nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina per via endovenosa fino a quando non sia possibile il passaggio alla somministrazione orale.

Il trattamento delle infezioni causate da alcuni batteri (ad es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* e *Stafilococchi*) può richiedere dosi superiori di ciprofloxacina e la co-somministrazione con altri agenti antibatterici appropriati.

Il trattamento di alcune infezioni (ad es. la malattia infiammatoria pelvica, le infezioni intra-addominali, le infezioni nei pazienti neutropenici e le infezioni delle ossa e delle articolazioni) può richiedere la co-somministrazione con altri agenti antibatterici appropriati a seconda del patogeno coinvolto.

Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (incluso il passaggio alla terapia orale, appena possibile)
Infezioni del tratto respiratorio inferiore		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni del tratto respiratorio superiore	Riacutizzazione acuta delle sinusiti croniche	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica suppurativa	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	Da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie	Pielonefriti complicate e non complicate	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 21 giorni; è possibile continuare per più di 21 giorni in alcune circostanze particolari (come gli ascessi)
	Prostatiti	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 2 a 4 settimane (acuto)

Infezioni del tratto genitale	Epididimo-orchiti e malattie infiammatorie pelviche	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastro-intestinale e infezioni intra-addominali	Diarrea causata da batteri patogeni compresi <i>Shigella</i> spp., diversi da <i>Shigella dysenteriae</i> di tipo 1, e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> di tipo 1	400 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoidea	400 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intra-addominali da batteri Gram-negativi	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni delle ossa e delle articolazioni		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Al massimo 3 mesi
Trattamento o profilassi delle infezioni nei pazienti neutropenici. La ciprofloxacina deve essere co-somministrata con appropriati agenti antibatterici in accordo con le linee guida ufficiali.		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve essere continuata per tutta la durata del periodo di neutropenia
Profilassi e trattamento curativo post-esposizione all'inalazione di antrace, di soggetti che richiedono il trattamento parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo esposizione sospetta o confermata.		400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'avvenuta esposizione a <i>Bacillus anthracis</i>

Bambini e adolescenti

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (incluso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, con un massimo di 400 mg per dose	Da 10 a 14 giorni
Infezioni del tratto urinario complicate e pielonefriti	Da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, con un	Da 10 a 21 giorni

	massimo di 400 mg per dose	
Trattamento curativo post-esposizione all'inalazione di antrace, di soggetti che richiedono il trattamento parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo esposizione sospetta o confermata.	Da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, con un massimo di 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'avvenuta esposizione a <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, con un massimo di 400 mg per dose.	In accordo con il tipo di infezione

Pazienti anziani

I pazienti anziani, devono essere trattati con una dose individuata sulla base della gravità dell'infezione e della clearance della creatinina del paziente.

Compromissione renale ed epatica

Dosi di inizio e di mantenimento raccomandate nei pazienti con funzionalità renale compromessa:

Clearance della creatinina [ml/min/1,73 m ²]	Creatinina sierica [μmol/l]	Dose endovenosa [mg]
> 60	< 124	Vedere dose abituale
30 - 60	Da 124 a 168	200 - 400 mg ogni 12 h
< 30	> 169	200 - 400 mg ogni 24 h
Pazienti in emodialisi	> 169	200 - 400 mg ogni 24 h (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 - 400 mg ogni 24 h

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, non è richiesto un aggiustamento posologico.

La posologia nei bambini con compromissione della funzionalità renale e/o epatica non è stata studiata.

Modo di somministrazione

La soluzione iniettabile di ciprofloxacina deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere utilizzata se torbida.

Ciprofloxacina Pfizer Italia deve essere somministrato per infusione endovenosa. Nei bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Nei pazienti adulti, il tempo di infusione è di 60 minuti per 400 mg di Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione, e 30 minuti per 200 mg di Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione. L'infusione lenta in una grossa vena ridurrà al minimo il disagio del paziente e il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere somministrata direttamente o dopo la miscelazione con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipsensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).
- Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Infezioni gravi e infezioni miste da patogeni Gram-positivi e anaerobi

La monoterapia con ciprofloxacina non è adatta al trattamento di infezioni gravi e di infezioni che possono essere dovute ad agenti patogeni Gram-positivi o anaerobi. In tali infezioni, la ciprofloxacina deve essere co-somministrata con altri agenti antibatterici appropriati.

Infezioni da Streptococchi (incluso Streptococcus pneumoniae)

La ciprofloxacina non è raccomandata per il trattamento delle infezioni da streptococchi a causa della sua efficacia insufficiente.

Infezioni del tratto genitale

Le epididimo-orchiti e le malattie infiammatorie pelviche possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* fluorochinolone-resistente. La ciprofloxacina deve essere co-somministrata con un altro agente antibatterico appropriato, qualora non si possa escludere che si tratti di *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacina-resistente. Se non si raggiunge alcun miglioramento clinico dopo 3 giorni di trattamento, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni intra-addominali

Vi sono dati limitati sull'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intra-addominali post-chirurgiche.

Diarrea del viaggiatore

La scelta della ciprofloxacina deve tener conto delle informazioni sulla resistenza alla ciprofloxacina dei principali agenti patogeni presenti nei paesi visitati.

Infezioni delle ossa e delle articolazioni

La ciprofloxacina deve essere usata in combinazione con altri agenti antimicrobici in funzione dei risultati della documentazione microbiologica.

Antrace da inalazione

L'utilizzo nell'uomo è basato su dati di sensibilità in vitro e dati sperimentali ottenuti su animali, oltre che su dati limitati nell'uomo. Per la cura, i medici devono fare riferimento ai documenti di consenso nazionale e/o internazionale sul trattamento dell'antrace.

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di ciprofloxacina in bambini e adolescenti deve seguire le linee guida ufficiali disponibili. Il trattamento con ciprofloxacina deve essere iniziato solo da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica e/o delle infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti.

La ciprofloxacina ha mostrato di causare artropatia nelle articolazioni portanti degli animali immaturi. I dati di sicurezza ottenuti da uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uso di ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n = 335, età media = 6,3 anni; farmaci di confronto: n = 349, età media = 6,2 anni, range di età = da 1 a 17 anni) hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia farmaco-correlata (distinta da segni e sintomi clinici correlati alle articolazioni) entro il Giorno +42 del 7,2% e del 4,6%. L'incidenza dell'artropatia farmaco-correlata entro 1 anno di follow-up è stata del 9,0% e 5,7%, rispettivamente. L'aumento di casi sospetti di artropatia farmaco-correlata nel corso del tempo non è stato statisticamente significativo tra i gruppi. Il trattamento deve essere iniziato solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, a causa di possibili eventi avversi correlati alle articolazioni e/o al tessuto circostante.

Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica

Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni. L'esperienza è più limitata sul trattamento di bambini tra 1 e 5 anni di età.

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefriti

Il trattamento con ciprofloxacina delle infezioni del tratto urinario deve essere preso in considerazione quando altri trattamenti non possono essere utilizzati, e deve essere basato sui risultati della documentazione microbiologica.

Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni.

Altre infezioni gravi specifiche

L'utilizzo di ciprofloxacina in altre infezioni gravi può essere giustificato in conformità con le linee guida ufficiali, o dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio quando altri trattamenti non possono essere usati, o dopo il fallimento della terapia convenzionale e sulla base della documentazione microbiologica.

L'uso di ciprofloxacina in caso di infezioni gravi specifiche, diverse da quelle sopra riportate, non è stato valutato in studi clinici e l'esperienza clinica è limitata. Di conseguenza, si consiglia cautela nel trattare pazienti con queste infezioni.

Ipersensibilità

A seguito di una singola dose si possono verificare ipersensibilità e reazioni allergiche, incluse anafilassi e reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.8), che possono essere pericolose per la vita. Se si verificano tali reazioni, si deve sospendere la ciprofloxacina ed è necessario un adeguato trattamento medico.

Apparato muscolo-scheletrico

La ciprofloxacina non deve essere generalmente somministrata a pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbi ai tendini correlati al trattamento con un chinolone. Tuttavia, in casi molto rari, dopo aver documentato microbiologicamente il microorganismo responsabile e aver valutato il rapporto rischio/beneficio, è possibile prescrivere la ciprofloxacina a tali pazienti per il trattamento di alcune infezioni gravi, in particolare in caso di fallimento della terapia standard o di resistenza batterica, quando i dati microbiologici possono giustificare l'uso di ciprofloxacina.

Possono verificarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto del tendine di Achille), a volte bilaterale, entro le prime 48 ore di trattamento con ciprofloxacina. Infiammazione e rotture tendinee possono verificarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8). Alla comparsa di un qualsiasi segno di tendinite (ad es. gonfiore doloroso, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto. Si deve aver cura di mantenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.8).

Fotosensibilità

La ciprofloxacina ha mostrato di provocare reazioni di fotosensibilità. I pazienti che assumono ciprofloxacina devono essere avvertiti di evitare l'esposizione diretta sia alla luce solare che alle radiazioni UV durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sistema nervoso centrale

È noto che ciprofloxacina come altri chinoloni provocano convulsioni o abbassano la soglia convulsiva. Sono stati riportati episodi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con disturbi del SNC, che possono essere predisposti a convulsioni. Se si verificano convulsioni, la ciprofloxacina deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8). Possono verificarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In rari casi, depressione o psicosi possono progredire fino a idee/pensieri di suicidio che culminano in tentativi di suicidio o suicidio. Se si verificano tali casi, il trattamento con la ciprofloxacina deve essere interrotto.

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici come dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in combinazione) in pazienti trattati con la ciprofloxacina. La ciprofloxacina deve essere interrotta nei pazienti che presentano sintomi di neuropatia, inclusi dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- Sindrome congenita del QT lungo
- Assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (es. ipokaliemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa Ciprofloxacina Pfizer Italia, in queste popolazioni.

(Vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9).

Sistema gastro-intestinale

La comparsa di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche diverse settimane dopo il trattamento) può indicare una colite associata ad antibiotici (pericolosa per la vita, con possibile esito fatale), che richiede un trattamento immediato (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, la ciprofloxacina deve essere immediatamente interrotta, ed iniziata una terapia appropriata. I farmaci anti-peristaltici sono controindicati in questa situazione.

Reni e sistema urinario

È stata segnalata cristalluria correlata all'uso della ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che ricevono ciprofloxacina devono essere ben idratati e deve essere evitata l'eccessiva alcalinità delle urine.

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina è in gran parte escreta imm modificata per via renale, in pazienti con compromissione della funzionalità renale è necessario un aggiustamento della dose come descritto nel paragrafo 4.2, in modo da evitare un aumento delle reazioni avverse da farmaco dovuto ad accumulo di ciprofloxacina.

Sistema epatobiliare

Con la ciprofloxacina, sono stati segnalati casi di necrosi epatica e insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). In caso di eventuali segni e sintomi di malattia epatica (come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome morbido), il trattamento deve essere interrotto.

Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche con la ciprofloxacina in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti a meno che il beneficio potenziale sia considerato superiore al rischio possibile. In questo caso, deve essere monitorata la potenziale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o dopo un ciclo di trattamento con la ciprofloxacina, è possibile isolare i batteri che dimostrano resistenza alla ciprofloxacina, con o senza una superinfezione clinicamente apparente. Vi può essere un rischio particolare di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina durante trattamenti di durata prolungata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o infezioni causate da *Staphylococcus* e dalle specie di *Pseudomonas*.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può quindi causare un aumento della concentrazione sierica delle sostanze somministrate in concomitanza e metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze in concomitanza con ciprofloxacina devono essere attentamente monitorati per i segni clinici di

sovradosaggio, e può essere necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. di teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotressato

L'uso concomitante di ciprofloxacina e metotressato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Interazione con i test

L'attività in vitro della ciprofloxacina sul *Mycobacterium tuberculosis* può dare risultati falsi negativi ai test batteriologici in campioni prelevati da pazienti che stanno prendendo la ciprofloxacina.

Reazioni al sito di iniezione

Sono state segnalate reazioni locali al sito della somministrazione endovenosa di ciprofloxacina. Queste reazioni sono più frequenti se il tempo di infusione è pari o inferiore a 30 minuti. Queste possono presentarsi come reazioni cutanee locali che si risolvono rapidamente al termine dell'infusione. La successiva somministrazione endovenosa non è controindicata a meno che le reazioni non si ripresentino o peggiorino.

Apporto di NaCl

Nei pazienti nei quali l'assunzione di sodio è di interesse medico (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrotica, ecc), si deve prendere in considerazione un apporto di sodio supplementare (per il contenuto di cloruro di sodio, vedere paragrafo 2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti degli altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per il prolungamento dell'intervallo QT:

Ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzata con cautela in pazienti che assumono medicinali noti per il prolungamento dell'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

Probenecid

Il probenecid interferisce con la secrezione renale della ciprofloxacina. La co-administrazione di probenecid e ciprofloxacina aumenta la concentrazione sierica della ciprofloxacina.

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento della ciprofloxacina (orale) portando ad una riduzione del tempo di raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità della ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e farmaci contenenti omeprazolo porta ad una leggera riduzione della C_{max} e dell'AUC della ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

La tizanidina non deve essere somministrata insieme alla ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico su soggetti sani si è avuto un aumento della concentrazione sierica della tizanidina (aumento della C_{max}: 7 volte, intervallo: da 4 a 21 volte; aumento della AUC: 10 volte, intervallo: da 6 a 24 volte), quando è stata somministrata in concomitanza con la ciprofloxacina. L'aumento della concentrazione sierica della tizanidina è associato ad un potenziamento dell'effetto ipotensivo e sedativo.

Metotressato

Il trasporto tubulare renale del metotressato può essere inibito dalla somministrazione concomitante della ciprofloxacina, questo può portare ad un potenziale aumento dei livelli plasmatici del metotressato e quindi del rischio di reazioni tossiche associate al metotressato. L'uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può indurre un aumento indesiderato della concentrazione sierica della teofillina. Questo può portare a effetti collaterali teofillina-indotti che possono raramente essere pericolosi per la vita o fatali. Durante la combinazione, si devono controllare le concentrazioni sieriche di teofillina e, se necessario, ridurre la dose di teofillina (vedere paragrafo 4.4).

Altri derivati xantini

In caso di somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentossifillina (oxpentifillina), sono stati segnalati incrementi delle concentrazioni sieriche di questi derivati xantini.

Fenitoina

La somministrazione simultanea di ciprofloxacina e fenitoina può portare all'aumento o alla riduzione dei livelli sierici di fenitoina tali da raccomandare il monitoraggio dei livelli del farmaco.

Ciclosporina

Quando la ciprofloxacina e farmaci contenenti ciclosporine sono stati somministrati in concomitanza, è stato osservato un aumento transitorio della concentrazione di creatinina nel sangue. Pertanto, in questi pazienti, è necessario che le concentrazioni di creatinina nel sangue siano controllate frequentemente (due volte a settimana).

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare i suoi effetti anti-coagulanti. Il rischio può variare sulla base dell'infezione, dell'età e dello stato generale del paziente, pertanto è difficile valutare il contributo che darà la ciprofloxacina all'aumento del INR (International Normalized Ratio). L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e subito dopo la co-somministrazione di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluidione).

Glibenclamide

In casi particolari, la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e farmaci contenenti glibenclamide può intensificare l'azione di glibenclamide (ipoglicemia).

Duloxetina

Studi clinici hanno dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come fluvoxamina, può portare ad un aumento dell'AUC e della C_{max} di duloxetina. Sebbene non sia disponibile alcun dato clinico su una possibile interazione con ciprofloxacina, effetti simili possono verificarsi in seguito a co-somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

Uno studio clinico ha mostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un inibitore moderato dell'isoenzima CYP450 1A2, determina un aumento delle C_{max} e AUC del ropinirolo del 60% e dell'84%, rispettivamente. Si raccomanda il monitoraggio degli effetti indesiderati correlati al ropinirolo, ed un opportuno aggiustamento della dose, durante e subito dopo la co-somministrazione con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

In soggetti sani è stato dimostrato che l'uso concomitante di farmaci contenenti lidocaina con ciprofloxacina, un inibitore moderato dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina per via endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che, in seguito a somministrazione concomitante, si verifichi un'interazione con ciprofloxacina associata ad effetti collaterali.

Clozapina

A seguito della somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina con clozapina per 7 giorni, le concentrazioni sieriche di clozapina e N-desmetilclozapina erano aumentate del 29% e del 31%, rispettivamente. Si consiglia la sorveglianza clinica, ed un opportuno aggiustamento della dose.

di clozapina, durante e subito dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Sildenafil

In seguito alla somministrazione di una dose orale da 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e l'AUC del sildenafil sono aumentate di circa due volte in soggetti sani. Pertanto, si deve prestare attenzione nel prescrivere ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione rischi e benefici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza indicano che la ciprofloxacina non è associata a malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Negli animali giovani e non ancora nati esposti ai chinoloni, sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, pertanto, non si può escludere che il farmaco possa provocare danni alla cartilagine articolare dell'organismo umano immaturo/feto (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ciprofloxacina durante la gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina è escreta nel latte materno. A causa del potenziale rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere utilizzata durante l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa dei suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può alterare il tempo di reazione. Pertanto, la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse del farmaco (ADR) più comunemente segnalate sono nausea, diarrea, vomito, aumento transitorio delle transaminasi, eruzione cutanea e reazioni al sito di iniezione e infusione.

Le reazioni avverse (ADR) emerse dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing di Ciprofloxacina Pfizer Italia (terapia orale, endovenosa e sequenziale), ordinati per categorie di frequenza, sono elencate di seguito. L'analisi della frequenza prende in considerazione i dati da somministrazione sia orale che endovenosa di ciprofloxacina.

Classificazione per sistemi e organi	Comune, da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune, da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Rara, da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Molto rara $< 1/10000$	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni	-	Superinfezioni micotiche	Coliti associate ad antibiotici (molto raramente, con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	-	-
Patologie del sistema	-	Eosinofilia	Leucopenia Anemia	Anemia emolitica	-

emolinfopoietico			Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione del midollo osseo (pericolosa per la vita)	
Disturbi del sistema immunitario	-	-	Reazioni allergiche Edema allergico/angioedema	Reazioni anafilattiche Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazioni simili alla malattia da siero	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	Anoressia	Iperglicemia	-	-
Disturbi psichiatrici	-	Iperattività psicomotoria/agitazione	Confusione e disorientamento Reazioni d'ansia Sogni disturbati Depressione (con possibilità che culmini in idee/pensieri di suicidio o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (con la possibilità che culminino in idee/pensieri di suicidio o tentativi di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	-
Patologie del Sistema Nervoso	-	Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Par- e Distestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Emicrania Disturbi della coordinazione e Gotta Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione intracranica	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'occhio	-	-	Disturbi della vista (es. diplopia)	Distorsione visiva dei colori	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	-	Tinnito Perdita dell'udito/ Udito compromesso	-	-
Patologie cardiache	-	-	Tachicardia	-	Aritmia ventricolare e torsioni di punta*, QT prolungato all'ECG, (vedere paragrafo 4.4 e 4.9).
Patologie vascolari	-	-	Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	-	-	Dispnea (inclusa la condizione asmatica)	-	-
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolore gastrointestinale e addominale Dispepsia Flatulenza	-	Pancreatite	-
Patologie epatobiliari	-	Aumento delle transaminasi Aumento dei livelli della bilirubina	Compromissione epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente progredisce fino a insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	-	Eruzione cutanea, Prurito, Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

				(potenzialmente pericolosa per la vita)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e delle ossa	-	Dolore muscoloscheletrico (ad es. Dolore alle estremità, mal di schiena, dolore al petto) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura dei tendini (soprattutto del tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	-
Patologie renali e urinarie	-	Compromissione renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulointerstiziale	-	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione e infusione (solo nella somministrazione endovenosa)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)	-	-
Esami diagnostici	-	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento della amilasi	-	Aumenti dell'International Normalised Ratio (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

* Riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT.

I seguenti effetti indesiderati appartengono ad una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti sottoposti a trattamento per via endovenosa o sequenziale (dalla via endovenosa alla via orale):

Comuni	Vomito, Aumento transitorio delle transaminasi, Eruzione cutanea
Non comune	Trombocitopenia, Trombocitemia, Confusione e disorientamento,

	Allucinazioni, Par- e dis-estesia, Convulsioni, Vertigini, Disturbi della vista, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Compromissione epatica transitoria, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Rara	Pancitopenia, Depressione del midollo osseo, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi del nervo olfattivo, Compromissione dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura dei tendini

Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia, sopraindicata, fa riferimento ai dati raccolti da studi su adulti. Nei bambini, la frequenza di segnalazione dell'artropatia è comune (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

È stato segnalato un caso di sovradosaggio di 12 g che ha causato lievi sintomi di tossicità. È stato segnalato un caso di sovradosaggio acuto di 16 g che ha causato insufficienza renale acuta.

I sintomi del sovradosaggio consistono in capogiri, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, dolori addominali, insufficienza epatica e renale, nonché cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle misure di emergenza di routine, es. svuotamento ventricolare seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di monitorare la funzionalità renale, ivi incluso il pH urinario, e acidificare, se necessario, le urine per evitare cristalluria. Gli antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Solo una piccola quantità di ciprofloxacina (< 10%) viene eliminata con emodialisi o dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio, deve essere attuato un trattamento sintomatico. Si deve avviare il monitoraggio con ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

Come agente antibatterico fluorochinolonico, l'azione battericida della ciprofloxacina è il risultato dell'inibizione sia della topoisomerasi II (DNA-girasi) che della topoisomerasi IV, necessarie per la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.

Rapporto PK/PD:

L'efficacia dipende principalmente dal rapporto tra la massima concentrazione nel siero (C_{max}) e la minima concentrazione di inibizione (MIC) della ciprofloxacina nei confronti di un patogeno batterico e dal rapporto tra l'area sotto la curva (AUC) e la MIC.

Meccanismo della resistenza:

La resistenza *in vitro* alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo graduale di mutazioni del sito bersaglio sia sulla DNA girasi che sulla topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata che si verifica tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni è variabile. Singole mutazioni

possono non risultare nella resistenza clinica, ma mutazioni multiple generalmente portano a resistenza clinica a molti o tutti i principi attivi all'interno della classe.

L'impermeabilità e/o i meccanismi di resistenza della pompa di efflusso della sostanza attiva possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi all'interno della classe e dall'affinità dei sistemi di trasporto per ogni principio attivo. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono stati comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali barriere alla penetrazione (comuni con *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso, possono influenzare la suscettibilità alla ciprofloxacina. È stata segnalata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni-qnr.

Spettro dell'attività antibatterica:

I valori soglia separano i ceppi sensibili dai ceppi con sensibilità intermedia, e questi ultimi dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Valori soglia non specie-correlati*</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

1 *Staphylococcus spp.* – valori soglia per la ciprofloxacina correlati alla terapia ad alto dosaggio.

* I valori soglia non specie-correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni della MIC delle specifiche specie. Essi devono essere utilizzati esclusivamente per le specie che non hanno avuto un valore soglia specie-specifico e non per quelle specie per le quali il test di sensibilità non è raccomandato.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, deve essere richiesto il parere di un esperto qualora la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'agente perlomeno in alcuni tipi di infezioni.

Raggruppamenti delle principali specie sulla base della sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie di *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4):

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Microrganismi Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis (1)</i>
<u>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i>

<i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Microrganismi Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA
<u>Microrganismi Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> *(2)
<u>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter spp.</i> +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMI INTRENSICAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Attesi come elencato sopra</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

- * L'efficacia clinica è stata dimostrata per ceppi isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.
- + Percentuale di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei.
- (\$): Sensibilità naturale intermedia in assenza di un meccanismo acquisito di resistenza.
- (1): Sono stati condotti studi sulle infezioni in animali da esperimento causate da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi hanno dimostrato che gli antibiotici somministrati precocemente dopo l'esposizione evitano la comparsa della malattia se il trattamento è tale da ridurre il numero delle spore nell'organismo al disotto della dose infettiva. L'uso raccomandato nell'uomo si basa principalmente su dati di sensibilità *in vitro* ed in animali da esperimento, assieme a limitati dati nell'uomo. Un trattamento di 2 mesi nell'adulto con la ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno, è considerato sufficiente a prevenire l'infezione da antrace nell'uomo. Il medico che prescrive deve fare riferimento a documenti relativi al trattamento delle infezioni da antrace sui quali esista un consenso nazionale/internazionale.
- (2): *S. aureus* metacillino-resistente molto comunemente esprime co-resistenza ai fluorochinoloni. La percentuale di resistenza alla meticillina è del 20-50% circa in tutte le specie di stafilococchi e di solito è più elevata in ceppi nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione endovenosa di ciprofloxacina le massime concentrazioni sieriche medie vengono raggiunte al termine dell'infusione. La farmacocinetica della ciprofloxacina è risultata lineare, nell'intervallo di dose fino a 400 mg per via endovenosa.

Il confronto dei parametri farmacocinetici tra regimi posologici di 2 volte al giorno e 3 volte al giorno per via endovenosa, non indica un'evidenza di accumulo del farmaco per la ciprofloxacina ed i suoi metaboliti.

Un'infusione endovenosa di 200 mg di ciprofloxacina in 60 minuti o la somministrazione orale di 250 mg di ciprofloxacina, entrambe somministrate ogni 12 ore, ha prodotto aree sotto la curva delle concentrazioni sieriche nel tempo (AUC) equivalenti.

Un'infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina in 60 minuti ogni 12 ore è risultata bioequivalente, per quanto riguarda l'AUC, ad una dose orale di 500 mg ogni 12 ore.

Un'infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina in 60 minuti ogni 12 ore ha dato luogo ad una C_{max} simile a quella osservata con una dose orale di 750 mg.

Un'infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina in 60 minuti ogni 8 ore è risultata equivalente, per quanto riguarda l'AUC, ad una dose orale di 750 mg ogni 12 ore.

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina con le proteine è basso (20-30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma principalmente in forma non ionizzata ed allo stato stazionario ha un ampio volume di distribuzione di 2-3 l/kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge alte concentrazioni in numerosi tessuti come polmoni (liquido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuti biotici), seni paranasali, lesioni infiammate (liquido dovuto a vesciche di cantaride) e nel tratto urogenitale (urine, prostata, endometrio) dove si raggiungono concentrazioni totali superiori a quelle del plasma.

Metabolismo

Sono state segnalate piccole concentrazioni di 4 metaboliti che sono identificati come: desetilenciprofloxacina (M 1), sulfociprofloxacina (M 2), oxo-ciprofloxacina (M 3) e formil-ciprofloxacina (M 4). I metaboliti mostrano *in vitro* un'attività antibatterica anche se inferiore rispetto a quella del composto di origine.

La ciprofloxacina è nota essere un inibitore moderato dell'isoenzima CYP 450 1A2.

Eliminazione

La ciprofloxacina viene escreta principalmente in forma immodificata per la maggior parte nelle urine ed in minor quantità nelle feci.

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)		
	Somministrazione endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

La clearance renale è tra 180 e 300 ml/kg/h e la clearance totale è tra 480 e 600 ml/kg/h. La ciprofloxacina è sottoposta sia a filtrazione glomerulare sia ad escrezione tubulare. Una funzionalità renale fortemente compromessa porta ad aumenti dell'emivita della ciprofloxacina fino a 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta principalmente ad una secrezione attiva trans-intestinale ed al metabolismo. L'1% della dose viene escreta per via biliare. La ciprofloxacina è presente in elevate concentrazioni nella bile.

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica in pazienti pediatrici sono limitati.

In uno studio in bambini la C_{max} e l'AUC non sono risultate dipendenti dall'età (per età superiore ad 1 anno). Non è stato osservato un aumento rilevante della C_{max} e dell'AUC dopo dosi multiple (10 mg/kg, 3 volte al giorno).

In 10 bambini con sepsi grave la C_{max} è stata di 6,1 mg/l (intervallo 4,6-8,3 mg/l) dopo 1 ora di infusione di 10 mg/kg in bambini con età inferiore ad 1 anno rispetto a 7,2 mg/l (intervallo 4,7-11,8 mg/l) per bambini tra 1 e 5 anni di età. I valori di AUC erano di 17,4 mg*h/l (intervallo 11,8-32,0 mg*h/l) e di 16,5 mg*h/l (intervallo 11,0-23,8 mg*h/l) nei rispettivi gruppi di età.

I valori rientrano nell'intervallo riportato per gli adulti a dosi terapeutiche. Sulla base dell'analisi farmacocinetica condotta nella popolazione di pazienti pediatrici con varie infezioni, l'emivita media prevedibile nei bambini è di 4-5 ore circa e la biodisponibilità della sospensione orale è del 50-80%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno o tossicità della riproduzione.

Come negli altri chinoloni, ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione di rilevanza clinica. I dati di fotomutagenesi/fotocarcinogenesi mostrano un debole effetto fotomutageno o fototumorigeno della ciprofloxacina in vitro ed in esperimenti sugli animali. L'effetto è comparabile a quello degli altri inibitori della girasi.

Tollerabilità articolare

Come riportato per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina causa danno alle grosse articolazioni portanti in animali immaturi. L'entità del danno alle cartilagini varia secondo età, specie e dose; il danno può essere ridotto evitando di pesare sulle articolazioni. Studi su animali maturi (ratto, cane) non hanno mostrato evidenza di lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani beagle giovani, la ciprofloxacina ha causato gravi alterazioni articolari a dosi terapeutiche dopo 2 settimane di trattamento, che erano ancora evidenti dopo 5 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico
Sodio cloruro
Acido cloridrico, per l'aggiustamento del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Il prodotto non deve essere mescolato con altri farmaci che sono chimicamente o fisicamente instabili al suo pH di 3,90–4,50.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura:

Contenitore per dose singola. Utilizzare immediatamente dopo la prima apertura.

Dopo diluizione:

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata fino a 42 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, tempi di conservazione in uso e condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.

Tenere la fiala/il flacone nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala/flacone, incolore, con l'interno rivestito in silicone, in vetro di tipo II, con tappo in gomma bromobutilica grigia siliconata, contenente 50 ml, 100 ml o 200 ml di Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione.

Confezione: singola fiala/flacone in astuccio di cartone da una unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata visivamente per particelle solide o scolorimento prima della somministrazione. La soluzione deve essere utilizzata solo se limpida e priva di particelle.

Ciprofloxacina Pfizer Italia 2 mg/ml soluzione per infusione diluita fino a 0,33 mg/ml ha dimostrato di essere compatibile con soluzione di Ringer, soluzione di cloruro di sodio 0,9%, soluzioni di glucosio 5% e 10%, una soluzione di glucosio/salina e fruttosio al 10%.

Per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, immediatamente dopo l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 – Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041386018/M - "2 mg/ml soluzione per infusione " 1 flaconcino in vetro da 50 ml

AIC n. 041386020/M - "2 mg/ml soluzione per infusione " 1 flacone in vetro da 100 ml

AIC n. 041386032/M - "2 mg/ml soluzione per infusione " 1 flacone in vetro da 200 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 30/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2012

Agenzia Italiana del Farmaco