

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 200 mg/100 mL soluzione per infusione

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 400 mg/200 mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 2 mg/mL soluzione per infusione

Un flacone da 200 mL contiene:

ciprofloxacina lattato 508,8 mg pari a ciprofloxacina 400 mg

Un flacone da 100mL contiene:

ciprofloxacina lattato 254,4 mg pari a ciprofloxacina 200 mg

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

3. FORMULA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. soluzione per infusione è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

Adulti:

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
- Esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Nella esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva, CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

- infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchi ectasie
- polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazione di sinusite cronica particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezione delle vie urinarie:
 - Pielonefrite acuta
 - Pielonefrite complicata
 - Prostatite batterica
- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

Nelle infezioni dell'apparato genitale di cui sopra, qualora siano sostenute da *Neisseria gonorrhoeae* o ritenute tali, è particolarmente importante ottenere informazioni locali sulla prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina e confermarne la sensibilità tramite prove di laboratorio.

- Infezioni del tratto gastroenterico (es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intraddominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Bambini e adolescenti:

- Infezioni broncopolmonari dovute a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può anche essere usata per trattare infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti, qualora lo si ritenga necessario.

Il trattamento deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1)

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia in funzione dell'indicazione, della gravità e della sede dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, della funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, del peso corporeo.

La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia, nonché del suo decorso clinico e batteriologico.

A discrezione del medico, dopo l'iniziale somministrazione endovenosa, se clinicamente indicato, il trattamento può essere proseguito per via orale con le compresse o la sospensione. Il trattamento e.v. deve essere proseguito per via orale appena possibile.

Il trattamento di infezioni sostenute da certi batteri (ad es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococchi*) può richiedere dosi di ciprofloxacina più elevate e l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati.

Il trattamento di talune infezioni (ad es. malattia infiammatoria pelvica, le infezioni intraddominali, le infezioni in pazienti neutropenici e le infezioni ossee ed articolari) può richiedere l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati.

Adulti:

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	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	Pielonefrite complicata e acuta	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 21 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite batterica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 2 a 4 settimane (acuta)
Infezioni dell'apparato genitale	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> (eccetto la <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> 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 tifoide	400 mg due volte al giorno	7 giorni

	Infezioni intraddominali sostenute 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
	Infezione ossee ed articolari	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	massimo 3 mesi
	Trattamento di infezioni o profilassi di infezioni in pazienti neutropenici La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
	Profilassi e terapia dopo esposizioni dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di terapia parenterale La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Bambini e adolescenti:

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni broncopulmonari dovute a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in pazienti con fibrosi cistica	10 mg/Kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta	da 6 mg/Kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/Kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di trattamento parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	da 10 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	10 mg/Kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

Anziani:

I pazienti anziani devono essere trattati con una dose stabilita in funzione della gravità dell'infezione e della clearance della creatinina del paziente.

Ridotta funzionalità renale ed epatica:

Dosi iniziali e di mantenimento raccomandate per i pazienti con ridotta funzionalità renale:

Clearance della Creatinina [mL/min/1,73m²]	Creatinina Sierica [µmol/L]	Dose Endovenosa [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
< 30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore

Non è necessaria alcuna modifica di dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica.

La somministrazione a bambini con ridotta funzionalità renale e/o epatica non è stata oggetto di sperimentazione.

Modo somministrazione

La soluzione per infusione di ciprofloxacina deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere usata se torbida.

La ciprofloxacina deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti. Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 400 mg e di 30 minuti per CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 200 mg. L'infusione lenta praticata in una grossa vena riduce sia il disagio del paziente che il rischio di irritazione venosa. La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola che con altre soluzioni per infusioni compatibili (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità 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

L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di ciprofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

Infezioni gravi ed infezioni miste con presenza di patogeni Gram-positivi ed anaerobi

La monoterapia con ciprofloxacina non è adeguata per il trattamento di infezioni gravi e di infezioni potenzialmente sostenute da patogeni Gram-positivi o anaerobi. In queste infezioni la ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con altri agenti antibatterici appropriati.

Infezioni streptococciche (compreso *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina è sconsigliata per il trattamento delle infezioni streptococciche, per insufficiente efficacia.

Infezioni dell'apparato genitale

Le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. La ciprofloxacina deve essere somministrata assieme ad un altro antibatterico appropriato, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza dell'*Escherichia coli* – il più comune patogeno coinvolto nelle infezioni del tratto urinario – ai fluorochinoloni, varia in tutta l'Unione europea. I medici prescrittori sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza di resistenze locali dell'*Escherichia coli* ai fluorochinoloni.

Infezioni intraddominali

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intraddominali post-chirurgiche.

Diarrea del viaggiatore

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

Infezioni ossee ed articolari

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione con un altro agente antimicrobico, in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.

Antrace inalatorio

L'impiego nell'uomo si basa su dati di sensibilità in vitro e dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Il medico deve far riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Popolazione pediatrica

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

La ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati di sicurezza ricavati da uno studio randomizzato in doppio cieco, sull'uso della ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media=6,3 anni; farmaci di confronto: n=349, età media 6,2 anni; intervallo di età = 1-17 anni), hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (desunta da segni clinici e sintomi articolari) del 7,2% e 4,6% al giorno +42. Ad un anno, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e 5,7%. L'incremento di incidenza nel tempo non è risultato statisticamente significativo fra i 2 gruppi. Il trattamento deve essere iniziato dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio, per la possibilità di eventi avversi a carico delle articolazioni e dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa fra i 5 e i 17 anni. L'esperienza nel trattamento di bambini da 1 a 5 anni è più limitata.

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie con ciprofloxacina deve essere preso in considerazione quando non possono essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati degli esami microbiologici.

Gli studi clinici sono stati condotti su bambini e adolescenti di età compresa fra 1 e 17 anni.

Altre particolari infezioni gravi

Altre infezioni gravi in conformità alle linee guida ufficiali o dopo attenta valutazione del rischio-beneficio, quando non possono essere usati altri trattamenti o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifichi l'uso della ciprofloxacina. L'uso della ciprofloxacina per particolari infezioni gravi, con l'eccezione di quelle sopra citate, non è stato oggetto di sperimentazione clinica e l'esperienza clinica è limitata. Pertanto, si consiglia cautela nel trattare pazienti con queste infezioni.

Ipersensibilità

Reazioni allergiche e di ipersensibilità, comprese l'anafilassi e le reazioni anafilattoidi, si possono verificare dopo una dose singola (vedere paragrafo 4.8) e possono mettere il paziente in pericolo di vita. In tale evenienza è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

Tendinite e rottura di tendine

Di norma la ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni. Ciò nonostante, in circostanze molto rare, dopo documentazione microbiologica dell'agente causale e valutazione del rapporto rischio/beneficio, la ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di talune infezioni gravi, in modo particolare in caso di insuccesso

della terapia standard o di resistenza batterica, qualora i dati microbiologici giustificino l'impiego della ciprofloxacina.

Tendinite e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Miastenia grave

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

Fotosensibilità

La ciprofloxacina può provocare reazioni di fotosensibilità. Durante il trattamento, i pazienti che assumono ciprofloxacina devono evitare l'esposizione diretta alla luce solare eccessiva od ai raggi ultravioletti (vedere paragrafo 4.8).

Sistema Nervoso Centrale

E' noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possono essere predisposti alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in comportamenti di tipo autolesionistico, ideazioni suicide/pensieri che culminano nel tentativo di suicidio o suicidio. Nel caso si verificano queste evenienze, ciprofloxacina deve essere interrotta.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. In pazienti in trattamento con ciprofloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Ciprofloxacina Bioindustria L.I.M., 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 (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio 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, in queste popolazioni
Vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9

Disglicemia

Come con gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, incluse sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), spesso nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide) o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. Pertanto, in tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da antibiotici (pericolosa per la vita, con possibile esito fatale), che va trattata immediatamente (vedere paragrafo 4.8). In questi casi sospendere subito la ciprofloxacina e adottare una terapia adeguata. In questa situazione è controindicato l'uso da farmaci che inibiscono la peristalsi.

Rene e vie urinarie

E' stata segnalata la comparsa di cristalluria in associazione con l'uso di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in trattamento con ciprofloxacina devono essere ben idratati ed in tali pazienti sarà bene evitare un'eccessiva alcalinità delle urine.

Compromissione della funzionalità renale

Poiché ciprofloxacina è in gran parte escreta imm modificata per via renale è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa, come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un accumulo di ciprofloxacina.

Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), interrompere il trattamento.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche con la ciprofloxacina in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti, a meno che il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore al possibile rischio. In questo caso, si deve controllare l'eventuale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o in seguito a un trattamento con ciprofloxacina possono essere isolati batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, in presenza o meno di una superinfezione clinicamente manifesta. Può esserci un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in corso di trattamenti di lunga durata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o di infezioni causate dalle specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina), che vengono

somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

L'uso concomitante della ciprofloxacina con il metotrexato è sconsigliato (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con test di laboratorio

L'attività *in vitro* della ciprofloxacina nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis* potrebbe dare luogo a falsi negativi nei test batteriologici eseguiti su campioni prelevati da pazienti in trattamento con ciprofloxacina.

Reazioni nella sede d'iniezione

Reazioni locali nella sede d'iniezione sono state segnalate a seguito di somministrazione endovenosa di ciprofloxacina, risultando più frequenti se il tempo d'infusione viene ridotto a 30 minuti o meno. Possono manifestarsi come reazioni cutanee locali, che regrediscono rapidamente a completamento dell'infusione. Ulteriori somministrazioni e.v. non sono controindicate a meno che le reazioni non ricorrano nuovamente o peggiorino.

Patologie della vista

Se la vista diventa compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista.

Contenuto di sodio

I flaconi di Ciprofloxacina Bioindustria L.I.M. soluzione per infusione contengono sodio cloruro.

Nei pazienti per i quali l'assunzione di sodio è di interesse (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrosica, ecc.) il carico supplementare di sodio deve essere preso in considerazione.

Il contenuto di sodio cloruro è pari a 900 mg (15,5 mmol) per il flacone da 100 ml e 1800 mg (31 mmol) per il flacone da 200 ml.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

Ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'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 loro contemporanea somministrazione determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con Ciprofloxacina Bioindustria L.I.M. (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della C_{max} di un fattore 7, intervallo 4 – 21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6 – 24), somministrata in

concomitanza con Ciprofloxacina Bioindustria L.I.M.. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

Metotrexato

Il trasporto tubulare renale nel metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ed aumento del rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione plasmatica di quest'ultima e, di conseguenza, la comparsa di effetti indesiderati teofillina-indotti che, raramente, possono mettere il paziente in pericolo di vita o risultare fatali. Durante la terapia in associazione, si dovrà controllare la concentrazione di teofillina, eventualmente riducendo la dose della teofillina (vedere paragrafo 4.4).

Altri derivati xantini In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina (oxpentifillina), è stato osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche di queste xantine.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e fenitoina può dare luogo ad una diminuzione o ad un incremento dei livelli sierici di fenitoina. Si raccomanda pertanto di monitorare i livelli sierici del farmaco.

Ciclosporina

Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatinina è stato osservato quando ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, è necessario controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni della creatinina sierica in questi pazienti.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina con antagonisti della vitamina K può aumentare il loro effetto anticoagulante. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo di ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) è difficile da valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e subito dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e dell'antagonista della vitamina K (ad es, warfarin, acenocumarolo, fenprocumone, fluindione).

Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con forti inibitori dell'isoenzima 1A2 del CYP450 come fluvoxamina, può risultare in un aumento della AUC e C_{max} di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici riguardo una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante. (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ciprofloxacina e ropinirolo, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo ad un incremento della C_{max} e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne

opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

Clozapina

In seguito alla somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina e clozapina per 7 giorni, si è osservato un incremento delle concentrazioni sieriche di clozapina e di N-demetilclozapina rispettivamente del 29% e del 31%. Si consiglia di sorvegliare il paziente e di adattare opportunamente il dosaggio della clozapina durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg di sildenafil in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, come forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo dell'agomelatina con un conseguente aumento dell'esposizione ad agomelatina di 60 volte. Anche se non sono disponibili dati clinici per una possibile interazione con la ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP450 1A2, ci si possono aspettare effetti simili con la somministrazione concomitante (vedere "Citocromo P450" nella sezione "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Zolpidem

La somministrazione concomitante con ciprofloxacina può aumentare i livelli ematici di zolpidem, l'uso concomitante non è raccomandato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetto nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

A titolo cautelativo, è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea, diarrea, vomito, incremento transitorio delle transaminasi, rash e reazioni nella sede di iniezione ed infusione. Le reazioni avverse segnalate con Ciprofloxacina Bioindustria L.I.M. (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate sotto, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

Classificazione per Sistemi e Organi	Comun e Da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune Da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro Da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni		Superinfezioni micotiche	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
Disturbi del Sistema immunitario			Reazione allergica Edema allergico/angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi endocrini					Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH)
Disturbi		Iperattività	Confusione e	Reazioni	Mania,

Psichiatrici*		psicomotoria Agitazione	disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressioni (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	ipomania
Patologie del Sistema Nervoso*		Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazioni della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'Occhio*			Disturbi visivi (ad es. diplopia)	Alterazione della percezione cromatica	
Patologie dell'Orecchio e del Labirinto*			Tinnito Perdita dell'udito/ Calo dell'udito		
Disturbi Cardiaci			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi. 4.4 e 4.9)
Patologie Vascolari			Vasodilatazione Ipotensione	Vasculite	

			Sincope		
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche			Dispnea (compresa l'asma)		
Patologie Gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza		Pancreatite	
Patologie Epatobiliari		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo		Rash 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 (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo*		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia	

				grave (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie Renali e Urinarie		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione*	Reazioni nella sede di iniezioni e ed infusione (solo per somministrazione endovenosa)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
Esami Diagnostici		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

*Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore agli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti effetti indesiderati rientrano in una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia endovenosa o sequenziale (terapia endovenosa seguita da terapia orale):

Comune: Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash

Non comune: Trombocitopenia, Trombocitosi, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e disestesia, Convulsioni, Vertigini, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Transitoria compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema.

Raro: Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, Calo dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura tendine

Pazienti pediatrici

L'incidenza di artropatia riportata sopra si riferisce a dati raccolti negli studi nell'adulto. Nei bambini l'artropatia è di riscontro comune (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta. I sintomi di sovradosaggio consistono in: capogiri, senso di instabilità, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria e ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza es svuotamento gastrico seguito da carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo le funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Calcio e magnesio contenenti antiacidi possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Mantenere adeguata idratazione. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (< 10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

Nel caso di sovradosaggio si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categorie farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC : J01MA02

Meccanismo d'azione:

L'azione battericida della ciprofloxacina, in quanto antibatterico fluorochinolonic, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, necessari per i processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

L'efficacia dipende soprattutto dal rapporto fra concentrazione sierica massima (C_{max}) e concentrazione minima inibente (MIC) della ciprofloxacina per un batterio patogeno e dal rapporto tra area sottesa alla curva (AUC) e MIC.

Meccanismo di resistenza:

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico - chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di

efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. E' stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi da 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>Staphylococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 2 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
"Breakpoint" non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

1. *Staphylococcus spp.*- i "Breakpoint" per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio.

* I "Breakpoint" non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un "breakpoint" specie-specifico e non per specie per le quali non siano raccomandate le prove di sensibilità.

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezione.

Classificazione delle specie rilevati sulla base della sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4)

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> ⁽¹⁾
<u>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>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u>

Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp. *(2)

Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii+
Burkholderia cepacia+*
Campylobacter spp +*
Citrobacter freundii*
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae*
Escherichia coli*
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae*
Morganella morganii*
Neisseria gonorrhoeae*
Proteus mirabilis*
Proteus vulgaris*
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa*
Pseudomonas fluorescens
Serratia marcescens*

Anaerobi

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Aerobi Gram-positivi

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobi Gram-negativi

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Eccetto quelli sopracitati

Altri microrganismi

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.
+ Tasso di resistenza ≥ 50% in uno o più paesi europei
(\$) Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti
(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di Bacillus anthracis; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/ internazionali sul trattamento dell'antrace.
(2): lo S. aureus meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai

fluorochinoloni. Il tasso de resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito ad infusione endovenosa di ciprofloxacina le concentrazioni massime medie vengono raggiunte al termine dell'infusione. La farmacocinetica della ciprofloxacina è lineare fino alla dose di 400 mg per via endovenosa.

Il confronto dei parametri farmacocinetici a regimi posologici di 2 e 3 volte al giorno per via endovenosa non ha indicato il verificarsi di accumulo né per la ciprofloxacina né per i suoi metaboliti.

Un'infusione e.v. di 200 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 250 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, producono un'area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC) equivalente.

Analogamente, un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 500 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, sono equivalenti in termini di AUC.

La dose endovenosa di 400 mg, somministrata in 60 minuti ogni 12 ore, produce una concentrazione sierica di picco (C_{max}) simile a quella che si osserva con una dose orale di 750 mg.

Un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti ogni 8 ore è equivalente, in termini di AUC, ad un regime orale di 750 mg ogni 12 ore.

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina alle proteine plasmatiche è basso (20-30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed ha un grande volume di distribuzione allo stato stazionario, pari a 2-3L/Kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali e le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Metabolismo

Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antibatterica *in vitro*, ma inferiore a quella del composto progenitore.

La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450.

Eliminazione

La ciprofloxacina è prevalentemente escreta in forma imm modificata per via renale ed, in minor misura, per via fecale. L'emivita di eliminazione del siero in soggetti con funzione renale normale è di circa 4-7 ore.

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 compresa fra 180 e 300 mL/Kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/Kg/h. la ciprofloxacina va incontro a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione transintestinale attiva e a metabolismo. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate.

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

In uno studio condotto nei bambini, la C_{max} e l'AUC non sono risultate dipendenti dall'età (oltre l'anno di età). Non si è osservata un incremento apprezzabile nella C_{max} e nell'AUC in seguito a somministrazioni multiple (10 mg/Kg 3 volte al giorno).

In 10 bambini con grave sepsi, la C_{max} era pari a 6,1 mg/L (intervallo 4,6 – 8,3 mg/L), dopo un'infusione endovenosa di un'ora alla dose di 10 mg/Kg in bambini di età inferiore all'anno, mentre nei bambini da uno a 5 anni di età era pari a 7,2 mg/L (intervallo 4,7 – 11,8 mg/L). I valori dell'AUC erano, nei rispettivi gruppi, pari a 17,4 mg*h/L (intervallo 11,8 – 32,0 mg*h/L) e 16,5 mg*h/L (intervallo 11,0 – 23,8 mg*h/L).

Questi valori sono compresi nell'intervallo riscontrato negli adulti alle dosi terapeutiche. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti pediatrici con diverse infezioni, l'emivita media attesa nei bambini è di circa 4 – 5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia dal 50% all' 80%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Come molti altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione che hanno rilevanza clinica. I dati sulla fotomutagenicità/fotocancerogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare:

Come è noto per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto scaricando le articolazioni. Gli studi sugli animali maturi (ratto, cane) non hanno messo in evidenza lesioni alle cartilagini. In uno studio sui cani beagle giovani, la ciprofloxacina, dopo due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico (E270), sodio cloruro, acido cloridrico (per aggiustare pH) (E507), 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.

La soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente a meno che non sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni o altri farmaci. I segni visibili di incompatibilità sono ad es. precipitazione, intorbidimento e alterazione del colore.

L'incompatibilità si verifica con tutte le soluzioni o tutti i medicinali per infusione fisicamente o chimicamente instabili al pH delle soluzioni (ad es. penicilline, soluzioni di epariniche), in particolare in associazione con soluzioni portate a un pH alcalino (pH delle soluzioni di ciprofloxacina: 3,9- 4,5).

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente (15 – 25°C). Pertanto si raccomanda di non conservare la soluzione per infusione in frigorifero. Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere i flaconi dalla scatola solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore

Flacone per infusione di vetro incolore (classe idrolitica II) con tappo di gomma clorobutilica/teflon, internamente siliconizzati.

Confezione

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 200 mg/100 ml soluzione per infusione: flacone da 200 mg/100 ml di ciprofloxacina.

Confezioni: 5 flaconi, 10 flaconi e 25 flaconi da 100 ml.

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 400 mg/200 ml soluzione per infusione: flacone da 400 mg/200 ml di ciprofloxacina.

Confezioni: 5 flaconi, 10 flaconi e 25 flaconi da 200 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 2 mg/ml è compatibile con:

- La soluzione fisiologica salina (NaCl 0,9%),
- La soluzione di Ringer Lattato,
- Le soluzioni glucosate 5% e al 10%,
- Le soluzioni di glucosio al 5% con NaCl 0,9%.

Per il possibile rischio di contaminazione e per la sensibilità alla luce, qualora CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. soluzione per infusione endovenosa venga unita ad altre soluzioni per infusione compatibili, la soluzione ottenuta dovrebbe essere somministrata subito dopo la preparazione.

L'eventuale soluzione residua deve essere eliminata, il prodotto non può essere riutilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bioindustria L.I.M. Laboratorio Italiano Medicinale SpA,
Via De Ambrosiis n. 2 – 15067 Novi Ligure (Alessandria) – ITALIA

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

CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 200 mg/100 ml soluzione per infusione 5 flaconi:
AIC n. 038279016
CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 200 mg/100 ml soluzione per infusione 10 flaconi:
AIC n. 038279028
CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 200 mg/100 ml soluzione per infusione 25 flaconi:
AIC n. 038279030
CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 400 mg/200 ml soluzione per infusione 5 flaconi:
AIC n. 038279042
CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 400 mg/200 ml soluzione per infusione 10 flaconi:
AIC n. 038279055
CIPROFLOXACINA Bioindustria L.I.M. 400 mg/200 ml soluzione per infusione 25 flaconi:
AIC n. 038279067

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30 marzo 2010
In commercio dal: 8 luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO